

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Hodnocení lisovatelnosti tablet s theofylinem pomocí lisovací
rovnice

Evaluation of compressibility of tableting mixtures containing
theophylline using a compaction equation

Diplomová práce

2015

Andrea Matyášová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Tímto bych chtěla poděkovat Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za ochotu při vedení této diplomové práce. Dále chci velmi poděkovat Mgr. Pavlovi Ondrejčekomu za pomoc při realizaci mé práce a také Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc za uvedení do celé problematiky.

OBSAH

Abstrakt	6
Abstract	7
Zadání diplomové práce	8
Seznam zkratek	9
1. ÚVOD	10
2. TEORETICKÁ ČÁST	12
2.1 Charakterizace surovin	13
2.1.1 Hydrogenfosforečnan vápenatý	13
2.1.2 Mikrokrystalická celulóza	15
2.1.3 Laktosa monohydrát	17
2.1.4 Stearan hořečnatý	18
2.1.5 Theofylin	19
2.2 Lisovací rovnice	20
2.2.1 Heckelova rovnice	20
2.2.2 Kawakitova rovnice	23
2.2.3 Walkerova rovnice	26
2.2.4 Cooper-Eatonova rovnice	27
2.2.5 Trojexponenciální rovnice	28
2.2.6 Gurnhamova rovnice	32
2.2.7 Další lisovací rovnice	34
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
3.1 Použité suroviny	36
3.2 Použité zařízení, přístroje	37

3.3	Použitý software.....	39
3.4	Postup práce	40
3.4.1	Příprava tabletoviny	40
3.4.2	Příprava tablet.....	41
3.4.3	Výpočet parametrů rovnic lisování	42
3.4.4	Statistické vyhodnocení dat.....	44
4.	TABULKY A GRAFY	45
4.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům	46
4.2	Tabulky	47
4.3	Grafy	50
5.	DISKUZE	60
5.1	Hodnocení parametrů a_1 , a_2 a a_3	61
5.2	Hodnocení parametrů $1/t_1$, $1/t_2$ a $1/t_3$	63
5.3	Hodnocení parametrů E , E_1 , E_2 a E_3	65
6.	ZÁVĚRY	68
7.	POUŽITÁ LITERATURA	70

ABSTRAKT

Univerzita Karlova V Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Student: Andrea Matyášová

Název diplomové práce: Hodnocení lisovatelnosti tablet s theofylinem pomocí lisovací rovnice

Tato práce je zaměřena na hodnocení a porovnávání pomocných látek použitých při výrobě tablet. Lisovací proces těchto látek byl hodnocen pomocí parametrů lisovací rovnice. Hodnoceny byly směsi čtyř pomocných látek, které byly lisovány v různých poměrech. Tyto směsi dále obsahovaly theofylin jako modelovou účinnou látku a stearan hořečnatý jako kluznou látku. Použitá trojexponenciální rovnice byla dříve vyvinuta doc. RNDr. Milanem Řehulou, CSc. Využitým parametrů trojexponenciální lisovací rovnice byly u směsí vypočteny a hodnoceny objemové redukce, rychlosti objemových redukcí a spotřeby energií ve třech lisovacích fázích.

Výsledky této práce dokázaly, že jednotlivá použitá plniva mají na průběh lisovacího procesu různý vliv. To je způsobeno především odlišným chováním látek při lisování a rozdílnými typy vazeb vznikajících mezi jejich částicemi. Také se potvrdila nutnost důkladného vyčištění a vysušení matrice před lisováním tablet.

ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Student: Andrea Matyášová

Title of Thesis: Evaluation of compressibility of tableting mixtures containing theophylline using a compaction equation

This thesis is aimed at the evaluation and comparison of excipients used in production of tablets. The compaction process of these excipients was evaluated using the parameters of the compaction equation. The mixtures of four fillers in various ratios were evaluated. These mixtures contained also theophylline as model drug and magnesium stearate as lubricant. The used three-exponential equation was previously developed by doc. RNDr. Milan Řehula, CSc. By using this compaction equation the volume reductions, speeds of volume reductions and consumed energies were calculated and evaluated.

The results of this work showed that particular used fillers have different effect on the compaction process flow. That is caused primarily by different behavior of these materials during compaction and by formation of different types of bonds. Also the need of thorough cleaning and drying of compaction aid before compaction was confirmed.

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Katedra farmaceutické technologie na Farmaceutické fakultě v Hradci králové se již delší dobu zabývá teorií přípravy a následným hodnocením tablet. Jednou ze základních zkoumaných oblastí je hodnocení lisovacího procesu. K tomuto hodnocení jsou mimo jiné využívány lisovací rovnice.

Bylo vytvořeno několik typů lisovacích rovnic. Mezi nejužívanější rovnici patří rovnice podle Heckela nebo Kawakity. Na katedře farmaceutické technologie byla zformována Doc. RNDr. Milanem Řehulou, CSc. nová trojexponenciální rovnice.

Tato Rovnice rozděluje lisovací proces na tři souběžně probíhající fáze. Jedná se fázi předlisování, kdy dochází k redukci interpartikulárních pórů, dále fázi elastických deformací, kdy se redukují póry intrapartikulární, a nakonec fázi plastické deformace, kde se redukuje samotná látka bez pórů a dochází k vlastní tvorbě tablety.

Cílem této práce je hodnocení lisovatelnosti tablet theofylinu pomocí výše uvedené rovnice. Hodnoceny budou tablety lisované za použití různých poměrů několika pomocných látek.

SEZNAM ZKRATEK

$\frac{1}{t_{(1,2,3)}}$	rychlostní konstanty [MPa ⁻¹]
a, b	konstanty
A	konstanta
A_1	redukce interpartikulárních pórů
A_2	redukce intrapartikulárních pórů
A_3	redukce tuhé látky bez pórů
C	relativní úbytek objemu
C_1, C_2	konstanty
D	relativní hustota tablet [g/cm ³]
E	energie lisování [J]
F	lisovací síla [N]
E_i	energie lisování [J]
K	konstanta
K_a	konstanta popisující velikost tlaku, za kterého dochází k vyplňování velkých pórů
K_b	konstanta popisující velikost tlaku, za kterého dochází k vyplňování malých pórů
L	koeficient označovaný jako lisovací modul
P	lisovací tlak [MPa]
P_{Hi}	poločasy lisování [MPa]
R	relativní hustota při působení lisovacího tlaku [g/cm ³]
R_i	relativní energie lisování [%]
R_0	relativní hustota za nulového tlaku [g/cm ³]
S	lisovací plocha tablety [m ²]
V	objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku [m ³]
V_0	počáteční objem [m ³]
W	koeficient stlačitelnosti [%]
y_0	maximální objemová redukce tabletoviny
σ_0	mez kluzu [Pa]

1.ÚVOD

Léčivé přípravky se mohou vyskytovat v rozmanitých lékových formách. Avšak žádná z těchto forem nedosahuje takové popularity a rozšířenosti jako tablety.

Tablety, latinsky *Tabulettae*, jsou definovány jako tuhé mechanicky pevné jednodávkové přípravky, které obsahují jednu nebo více léčivých látek v jedné tabletě. Kromě nejčastěji užívaných perorálních tablet existují ještě tablety orální, rektální a vaginální. U perorálních tablet rozlišujeme několik druhů. Jedná se o tablety neobalené, obalené, šumivé, enterosolventní, tablety pro přípravu roztoku nebo disperze, tablety s řízeným uvolňováním, dispergovatelné v ústech a perorální lyofilizáty.

Tablety tvoří vedle látek léčivých i látky pomocné. Pomocná látka může v tabletě vykonávat několik funkcí, může zastupovat úlohu plniva, pojiva, vlhčiva, kluzné látky, rozvolňovadla, povrchově aktivní látky, barviva atd. Tablety jsou vyráběny buď přímým lisováním sypké tabletoviny nebo z předem připraveného granulátu vyrobeného některou granulační metodou.

Výroba tablet je dnes plně automatizovaná a probíhá na tabletovacích lisech. Aby nedocházelo k neefektivní výrobě tablet s nevhodnými vlastnostmi, je nutné předem charakterizovat lisovací proces a odhadnout jeho průběh. K tomuto účelu byly vytvořeny lisovací rovnice, které jsou již předem schopny odhadnout výsledek lisování výpočtem vhodných parametrů. Právě výpočtem parametrů a následným porovnáváním se zabývá tato práce.

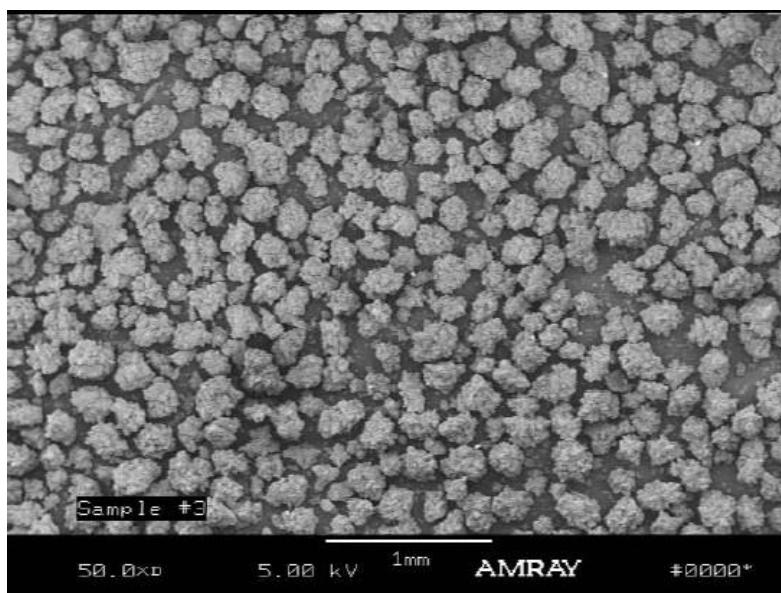
2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Charakterizace surovin

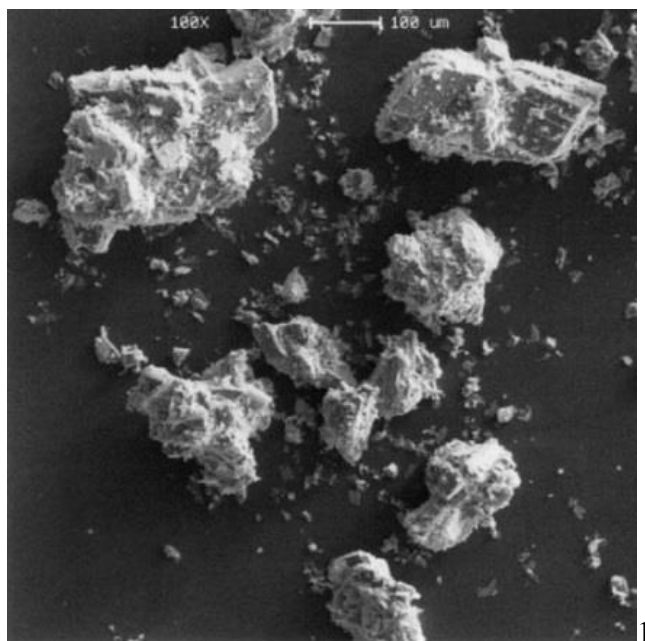
2.1.1 Hydrogenfosforečnan vápenatý

Jedná se o vápenatou sůl. Empirický vzorec a molekulová hmotnost bezvodého hydrogenfosforečnanu CaHPO_4 je 136,06 a dihydrátu $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 172,09.¹

Hydrogenfosforečnan vápenatý je bílý prášek, bez chuti a zápachu. Může existovat jako prášek i v pevné krystalické formě. Bezvodý hydrogenfosforečnan tvoří trojklonné krystaly, naopak dihydrát jednoklonné. Na Obr.1 a Obr.2 jsou uvedeny snímky z elektronového mikroskopu obou typů hydrogenfosforečnanu.



Obr.1: Mikroskopický snímek hydrogenfosforečnanu vápenatého bezvodého, 50x zvětšeno¹



Obr.2: Mikroskopický snímek hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu, 100x zvětšeno¹

Obsah vlhkosti se u bezvodé formy pohybuje v rozsahu 0,1 až 0,2 %, což představuje tzv. povrchovou vlhkost. Nelze ho však rehydratovat za vzniku dihydrátu. Hydrogenfosforečnan vápenatý je prakticky nerozpustný v etheru, etanolu a vodě. Rozpouští se ve zředěných kyselinách. Celkově se jedná o nehygroskopický, relativně stabilní a netoxický materiál, který se uchovává v uzavíratelných nádobách na suchém místě. Dihydrát hydrogenfosforečnanu může za určitých podmínek (vhodná teplota a vlhkost) ztrácet krystalickou vodu, což zvyšuje nároky na skladování sypkého materiálu, tak i na potahování a balení tablet, které obsahují tuto pomocnou látku.

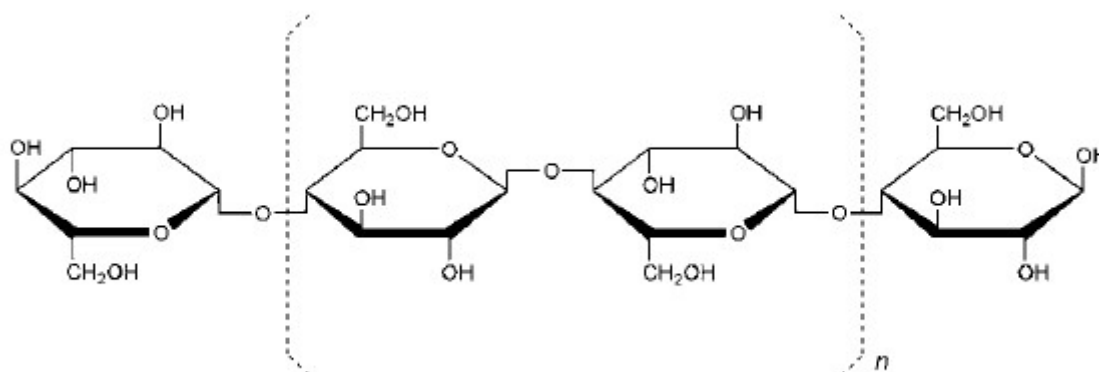
Hydrogenfosforečnan vápenatý je inkompatibilní s mnoha látkami. Neměl by být kombinován s tetracyklinovými antibiotiky, indometacinem, kyselinou acetylsalicylovou, ampicilinem, cefalexinem, erytromycinem atd. Obecně by neměl být využíván ve směsích s léčivými látkami, které jsou citlivé na alkalické pH.

Hydrogenfosforečnan vápenatý je obvykle připravován reakcí čisté kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým ve vodné suspenzi a ve správném stechiometrickém poměru. Následně dochází k sušení při teplotě, která umožní dosažení správné hydratace. Po vysušení může být hrubozrnný materiál zpracován mletím na menší částice. Další možností přípravy je sprejové sušení.

Hlavní využití hydrogenfosforečnanu je jako pomocná látka při výrobě tablet ve farmaceutické technologii a jako zdroj vápníku v potravinových doplncích. Ve farmaceutické technologii se využívá dobrých lisovacích a tokových vlastností materiálu. Nevýhodou je jeho abrazivita, kterou je možno snížit použitím vhodné kluzné látky, např. stearanu hořečnatého. Zcela nevhodné je použití stearanu vápenatého, se kterým ztrácí lisovatelnost.

2.1.2 Mikrokrystalická celulóza

Mikrokrystalická celulóza je polysacharid s molekulovou hmotností okolo 3600. Strukturní vzorec je zobrazen na Obr.3. Jedná se o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulosu.¹



Obr.3: Strukturní vzorec celulosy¹

Vyskytuje se jako bílý prášek krystalické struktury s porózními částicemi. Je bez chuti a zápachu. Komerčně se vyrábí v rozdílných velikostech částic a s různým stupněm vlhkosti. Jednotlivé typy pak mají odlišné vlastnosti a použití. Některé příklady jsou uvedené v Tab.1. Mikrokrystalická celulóza je stabilní, hygroskopický materiál, a proto je nutné skladovat ho v dobře těsnících obalech na chladném, suchém místě. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly.

Mikrokrystalická celulóza je široce využívána ve farmaceutickém průmyslu jako plnivo a pojivo při výrobě orálních přípravků, hlavně tablet a tobolek. Je vhodná k přímému lisování i pro vlhkou granulaci. Další využití je v kosmetických přípravcích a potravinách. Výhodou mikrokrystalické celulózy při využívání je její nízká toxicity po orální aplikaci, systémově se totiž nevstřebává.

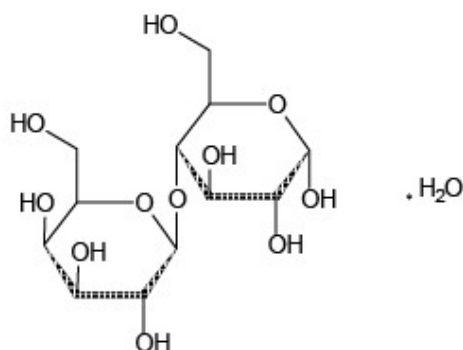
Vyrábí se řízenou hydrolyzou ze zředěných roztoků minerálních kyselin a α -celulózy. Po hydrolyze se hydroxycelulóza čistí filtrací a vodná suspenze je vysušena rozprašováním za vzniku suchých, porézních částic se širokou velikostní distribucí.

Tab.1: Tabulka jednotlivých typů mikrokrystalické celulózy²

Typ mikrokrystalické celulózy	Velikost částic (μm)	Vlhkost (%)	Sypná hustota (g/ml)
Avicel DG	45	do 5,0	0,25 - 0,4
Avicel PH 101	50	3,0 až 5,0	0,26 - 0,31
Avicel PH 102	100	3,0 až 5,0	0,28 - 0,33
Avicel HFE 102	100	do 5,0	0,28 - 0,33
Avicel PH 105	20	do 5,0	0,20 - 0,30
Avicel PH 102 SCG	150	3,0 až 5,0	0,28 - 0,34
Avicel PH 200	180	2,0 až 5,0	0,29 - 0,36
Avicel PH 301	50	3,0 až 5,0	0,34 - 0,45
Avicel PH 302	100	3,0 až 5,0	0,35 - 0,46
Avicel PH 103	50	do 3,0	0,26 - 0,31
Avicel PH 113	50	do 2,0	0,27 - 0,34
Avicel PH 112	100	do 1,5	0,28 - 0,34
Avicel PH 200 LM	180	do 1,5	0,30 - 0,38
Avicel CE 15	75	do 8,0	neuvedeno

2.1.3 Laktosa monohydrát

Laktosa je přírodní disacharid složený z galaktosy a glukosy. Je běžně přítomen v mléce savců. Chemicky se přesně jedná o monohydrát β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosy o molekulové hmotnosti 360,31 a se strukturním vzorcem uvedeným na Obr.4.¹



Obr.4: Strukturní vzorec monohydrátu laktosy¹

Tvoří bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. V pevném stavu vykazuje laktosa různé izomerní formy, které vznikají za určitých podmínek krystalizace a sušení, např. α -laktosa monohydrát, β -laktosa bezvodá, atd. Laktosa je bez zápachu a má mírně sladkou chuť. Ve srovnání se sacharosou je α -laktosa sladší asi o 20 % a β -laktosa dokonce o 40 %.

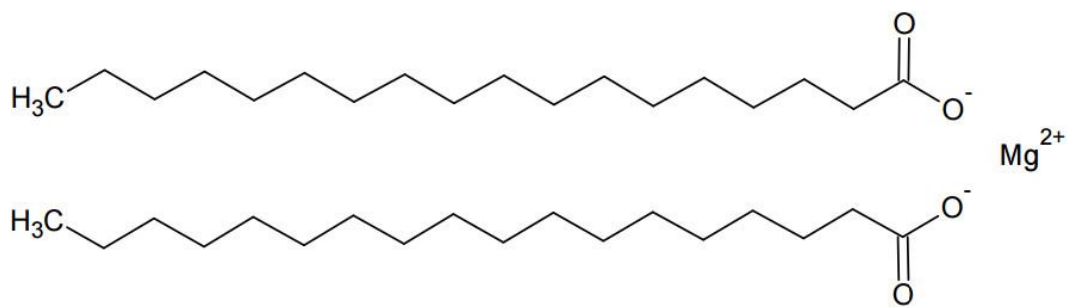
Laktosa je široce využívána jako plnivo při výrobě tablet a kapslí. V omezeném rozsahu se používá v lyofilizovaných produktech a v kojenecké výživě. V inhalačních přípravcích se používá jako nosič léčivé látky. Na trhu jsou dostupné různé druhy laktosy s odlišnými fyzikálními vlastnostmi, jako je například distribuce částic podle velikosti. Tím pádem je možné vybrat nejvhodnější materiál pro konkrétní aplikaci. Při skladování je nutné dodržovat předepsané podmínky. Při vysoké vlhkosti a teplotě může docházet k růstu plísní.

Komerčně se laktosa vyrábí ze syrovátky získané z kravského mléka. Kravské mléko obsahují 4,4 až 5,2 % laktosy. Monohydrát α -laktosy se připravuje krystalizací

z přesyceného roztoku. Vznik různých krystalických struktur závisí na způsobu srážení a krystalizace. Druh monohydrátu α -laktosy je připravován granulací či aglomerací, nebo sprejovým sušením.

2.1.4 Stearan hořečnatý

Jedná se o směs hořečnatých solí různých mastných kyselin, hlavně pak kyseliny stearové a kyseliny palmitové, s malým množstvím příměsí ostatních kyselin. Strukturní vzorec je zobrazen na Obr.5.¹



Obr.5: Vzorec stearanu hořečnatého³

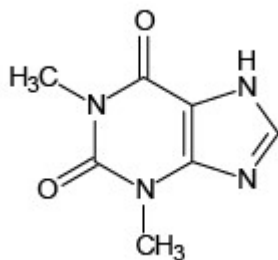
Vzhledově je stearan hořečnatý velmi jemný, lehký, bílý prášek o nízké objemové hmotnosti. Vykazuje slabý zápach kyseliny stearové a má charakteristickou chuť. Prášek je masný na dotek a snadno tak přilne k pokožce.

Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Taktéž nemůže být použit současně s kyselinou acetylsalicylovou, alkaloidy a některými vitamíny. Stearan hořečnatý je převážně využíván při výrobě kosmetiky, potravin a farmaceutických přípravků. Zde se používá hlavně jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek.

Vyrábí se buď reakcí roztoku chloridu hořečnatého se stearanem hořečnatým nebo reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty.

2.1.5 Theofylin

Theofylin je strukturně charakterizován jako methylxantine, chemicky přesně 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-2*H*-purin-2,6(1*H*)-dion, se strukturním vzorcem zobrazeným na Obr.6.⁴



Obr.6: Strukturní vzorec theofylinu⁴

Vzhledově se jedná o bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Ve vodě je těžce rozpustný a mírně pak v ethanolu. Rozpouští se v hydroxidech, kyselinách a amoniaku.⁴

Je široce používán jako bronchodilatátor u pacientů s astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí. Je rychle a kompletně vstřebáván z tekutých přípravků, tobolek a neobalovaných tablet. Rychlost, ne však rozsah, absorpce se snižuje s jídlem.⁵

2.2 Lisovací rovnice

Lisovací proces hraje důležitou úlohu při výrobě různých produktů. Zejména je významný při výrobě léčivých přípravků ve farmaceutickém průmyslu.⁶

Pro lepší charakterizaci a pochopení lisovacího procesu byly vytvořeny lisovací rovnice. Tyto rovnice obvykle popisují závislost výšky, objemu nebo hustoty tablet na lisovacím tlaku.⁷ Bylo vytvořeno několik lisovacích rovnic, které svými parametry charakterizují průběh lisovacího procesu.

2.2.1 Heckelova rovnice

Obdobný typ rovnice byl poprvé navrhnut již v roce 1944 Sharpirem a nezávisle na něm i Kopnickým o čtyři roky později.⁸ Domnívali se, že snížení pórovitosti v závislosti na tlaku popisuje reakce podobná chemické reakci prvního řádu.

Hlavní zásluhu na vzniku rovnice měl až Heckel v roce 1961, který stejně jako jeho předchůdci považoval proces stlačování materiálu pod určitým tlakem analogický k reakci prvního řádu.⁹ Póry zde představují reaktanty a výsledný objem je brán jako konečný produkt.¹⁰

$$\frac{dD}{dP} = K(1 - D) \quad (1)$$

D - relativní hustota tablet

P - lisovací tlak

K - konstanta

$(1 - D)$ - frakce pórů

Relativní hustota tablet se vypočte z hodnot průměru, výšky a hmotnosti tablet.

Použitím relativní hustoty za nulového tlaku D_0 byl získán nový vztah, ve kterém mají ostatní parametry stejný význam jako v předchozí rovnici (1):

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + \ln\left(\frac{1}{1-D_0}\right) \quad (2)$$

Experimentálním pozorováním Heckel našel empirický vztah mezi konstantou K a mezí kluzu σ_0 u řady práškových kovů.¹¹

$$K \cong \frac{1}{3\sigma_0} \quad (3)$$

σ_0 je mez kluzu zkoumaného materiálu. Parametr K je nepřímo úměrný schopnosti materiálu plasticky se deformovat.

Nahrazením termínu $[\ln 1/(1 - D_0)]$ konstantou A získáme základní tvar Heckelovy rovnice:⁹

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A \quad (4)$$

D - relativní hustota tablet

P - lisovací tlak

K, A - konstanty

Heckelova rovnice tedy popisuje chování materiálu při lisování z hlediska jeho relativní hustoty za aplikovaného tlaku. Jelikož Heckel studoval převážně kovové materiály, je tato rovnice určena především pro materiály s plastickou deformací. Heckelova rovnice patří mezi nejpoužívanější rovnice k hodnocení tablet při lisování.⁸

Cílem práce ve studii finských vědců Jukka Ilka a Petteri Paronen bylo hodnocení chování práškových směsí při lisování pomocí Heckelovy rovnice.¹² Jako vzorové materiály byly použity mikrokrytalická celulóza Avicel PH 101, předbobtnalý kukuřičný škrob, monohydrát laktózy a hydrogenfosforečnan vápenatý. Binární směsi byly míchány v různých složeních a poměrech. Ve všech vzorcích byl jako kluzná látka použit stearan hořečnatý. Na výstředníkovém tabletovacím lisu byly lisovány tablety o hmotnosti 350 mg.

Výsledky ukázaly, že u plastických materiálů a jejich směsí, v tomto případě mikrokrytalické celulózy a kukuřičného škrobu, lze předpovědět lineární tvar výsledné křivky. Naproti tomu u křehkých materiálů, jako je laktóza a hydrogenfosforečnan vápenatý, je patrné zakřivení. Nelinearita nastane i u mísení dvou materiálů s různými deformačními vlastnostmi. To bylo vysvětleno výraznějším účinkem plastického toku na zmenšení objemu. Tato studie tak prokázala, že chování látek při lisování je závislé na deformačních vlastnostech materiálu a na kombinaci různých deformačních vlastností. Heckelova rovnice by proto měla být u farmaceutických práškových směsí využívána s opatrností.

2.2.2 Kawakitova rovnice

Kawakitova rovnice je užívána od roku 1960. Je založena na předpokladu, že pokud jsou částice vystaveny určitému tlaku, jsou pak v rovnováze ve všech fázích lisování.¹³

$$\frac{P}{C} = \left[\frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \right] \quad (5)$$

P - lisovací tlak

C - relativní úbytek objemu

a, b – konstanty

Relativní úbytek objemu se vypočte z následující rovnice:⁸

$$C = \left(\frac{V_0 - V}{V_0} \right) \quad (6)$$

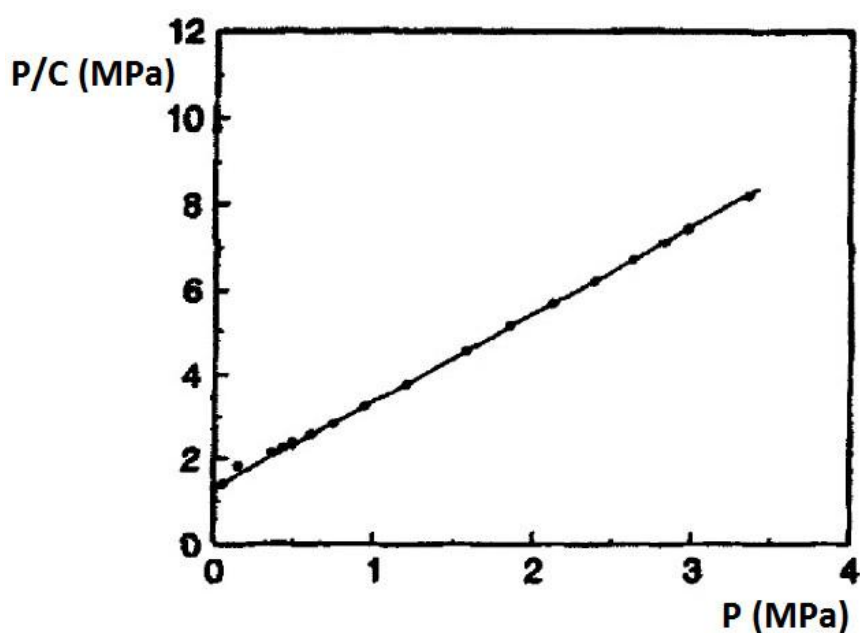
V_0 - počáteční objem

V - objem materiálu po stlačení

Grafické znázornění podílu tlaku a relativního úbytku objemu na tlaku (P/C na P), zobrazeno na Obr.7, může tvořit přímkovou závislost. Z té je pak možní odvodit konstanty a a b .⁸ Bylo zjištěno, že konstanta a je úměrná hodnotě počáteční pórovitosti. Z praxe však vyplynulo, že její odvozená hodnota často nesouhlasí s naměřenou hodnotou, což následně vede k nelineárnímu zobrazení v grafu. Konstanta b má velikost převrácené hodnoty použitého tlaku. Obecně se však nenašel vzájemný vztah mezi výslednými hodnotami této konstanty a mechanickými vlastnostmi použitých částic. Výsledné grafy, které vycházejí z Kawakitovy rovnice,

poskytují lineární zobrazení pouze v některých případech. Většina z nich vykazuje zakřivení, převážně za nízkých tlaků

Kawakita spolu s Luddem proto uvedli, že tato rovnice se nejlépe hodí pro měkké práškové materiály. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat měření počátečního objemu V_0 , protože odchylky od této rovnice mohou být způsobené právě i kolísáním této hodnoty. Ze všech těchto poznatků vyplynulo, že Kawakitova rovnice je nejvhodnější pro lisování za nízkých tlaků a pro materiály s vysokou pórovitostí.



Obr.7: Příklad grafického znázornění lisovacího procesu podle Kawakity⁸

Cílem práce Mazela, Busigniese a kol. bylo aplikovat Kawakitovu rovnici na směsi mikrokrystalické celulózy a L-alaninu.¹⁴ Tyto modelové sloučeniny byly vybrány z několika důvodů. Jedná se o plastické materiály. Liší se ve snížené pórovitosti po slisování, pevnosti a rozpadavosti tablet. Rovnice byla použita k hodnocení lisovatelnosti jednotlivých látek a jejich směsí. Analýza výsledků vedla k předpovědi zmenšení objemu binárních směsí. Mikrokrystalická celulóza a L-alanin byly pro snížení vlivu velikosti částic prosátý přes síta o velikosti 125 až 315 μm . Poté byly míchány se stearanem hořečnatým jako kluznou látkou. Směsi

MCC a L-alaninu byli smíchány v různých poměrech. Lisovány byly cylindrické tablety za použití tabletovacího lisu Frogerais OA. Matrice o objemu 1 cm^3 byla plněna ručně a na stlačení byl použit různý lisovací tlak (mezi 40 a 200 MPa). Pro každý lisovací tlak bylo lisováno 5 tablet. Z výsledků vyplynula dobrá korelace mezi experimentálně naměřenými hodnotami a hodnotami předpokládanými. To dokazuje, že tento model je efektivní při zjišťování redukce binárních směsí L-alaninu a mikrokrytalické celulózy během lisování.

Další jejich studie se zabývá předpovídáním chování látek při lisování, hlavně z hlediska změny hustoty a pórovitosti.¹⁵ K tomuto účelu byla opět použita Kawakitova rovnice, která je založenou na předpokladu, že změna objem je aditivní vlastnost. Změna hustoty, případně pórovitosti, byla zkoumána při samotném lisování, tak i při následné relaxaci vylišované tablety.

Byly použity čtyři klasické pomocné látky běžně využívané ve farmaceutickém průmyslu: mikrokrytalická celulóza Avicel PH 101, fosforečnan vápenatý dihydrát DI-TAB, laktóza Fast-Flo a Kollidon CL. Látky byly vybrány z důvodu různých fyzikálních vlastností. Jejich směsi byly namíchány v různých poměrech spolu se stearanem hořečnatým jako kluznou látkou. K lisování byl použit rotační lisovací přístroj Stylcam 200R. Tablety byly lisovány při 10 lisovacích tlacích v rozmezí 25 MPa až 250 MPa. Výsledky ukázaly, že rozdíl mezi předpokládanými a experimentálně hodnotami byl vždy menší než 3 %. Ze závěrů tedy vyplývá, že Kawakitovu rovnici je možno běžně využívat ve farmaceutickém průmyslu.

2.2.3 Walkerova rovnice

Walkerova rovnice patří mezi nejstarší lisovací rovnice. Byla navržena již v roce 1923.⁶ Předpokládá, že rychlost změny tlaku v souvislosti s objemem materiálu je úměrná aplikovanému tlaku.¹³

$$\log P = -L \left(\frac{V}{V_0} \right) + C_1 \quad (7)$$

P - lisovací tlak

L - koeficient označovaný jako lisovací modul

V - objem při působení lisovacího tlaku

V_0 - počáteční objem

C_1 – konstanta

Lisovací modul L určuje absolutní hodnotu sklonu $\log P$ ku V . Provedené studie také ukázaly, že parametr L se značně mění v závislosti na faktorech jako je velikost a tvar částic.¹⁶

Existuje i rovnice, kde se jako závislá proměnná vyskytují relativní objemová procenta.¹³

$$100 \left(\frac{V}{V_0} \right) = -W \log P + C_2 \quad (8)$$

V - objem při působení lisovacího tlaku

V_0 - počáteční objem

W - koeficient stlačitelnosti vyjádřený v procentech

P - lisovací tlak

C_2 - konstanta

2.2.4 Cooper-Eatonova rovnice

Rovnice byla popsána Cooperem a Eatonem v roce 1962. Lisováním na hydraulickém lisu zkoumali chování čtyř sypkých materiálů různé tvrdosti, ale téměř totožně velikosti částic. Výsledky odhalily, že u měkčích materiálů docházelo k větší změně hustoty materiálu za daného lisovacího tlaku.¹⁷ Záznam lisování dvou nezávislých procesů při vyplňování velkých a malých pórů vedl ke zformování dvojexponenciální rovnice.¹⁸

$$\frac{1}{R_0} - \frac{1}{R} \bigg/ \frac{1}{R_0} - 1 = a e^{\left(\frac{-K_a}{P}\right)} + b e^{\left(\frac{-K_b}{P}\right)} \quad (9)$$

R_0 - relativní hustota za nulového tlaku

R - relativní hustota při působení lisovacího tlaku P

a, b - konstanty

K_a - konstanta popisující velikost tlaku, za kterého dochází k vyplňování velkých pórů

K_b - konstanta popisující velikost tlaku, za kterého dochází k vyplňování malých pórů

Mallick, Pradham a Mohapatra se ve své práci zaměřují na studium chování směsí během lisovacího procesu pomocí Cooper-Eatonovy rovnice a na charakterizaci fyzikálně-chemických vlastností mletých směsí mikrokrystalické celulózy Avicel PH 101 a ibuprofenu.¹⁸ Směsi byly míchány s koloidním oxidem křemičitým (Aerosil) v různém procentuálním zastoupení (1, 2, 5 a 10 %). Směsi byly míseny 1 hodinu na přístroji s rychlostí otáčení 100 otáček za minutu. Tablety o hmotnosti 400 mg byly lisovány na hydraulickém peletovém lisu s použitím lisovacího tlaku v rozmezí 24,5 až 29402 MPa.

Výsledky ukázaly, že lisovatelnost byla výrazně lepší u mletých prášků než u krystalického ibuprofenu a nemleté směsi. Zlepšení bylo pozorováno hlavně v primární fázi přeskupování částic. Lisování zefektivnila i přítomnost Aerosilu..

2.2.5 Trojexponenciální rovnice

Rovnice byla vytvořena doc. RNDr. Milanem Řehulou CSc. na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové a vedla k minimalizaci nedostatků předchozí dvojexponenciální Eaton-Cooperovy rovnice. Vhodnost nové trojexponenciální rovnice není omezena pouze na keramické materiály, ale je vhodná pro většinu farmaceutických materiálů, převážně pak polymerů. Nevyžaduje také znalost pravé hustoty tabletoviny a nově vypočtené parametry mnohem podrobněji a přesněji charakterizují lisovací proces.¹⁹

Tvar trojexponenciální rovnice:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1}p} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2}p} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3}p} + y_0 \quad (10)$$

V - objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku

V_0 - počáteční objem

A_1 - redukce interpartikulárních pórů

A_2 - redukce intrapartikulárních pórů

A_3 - redukce tuhé látky bez pórů

$\frac{1}{t_{(1,2,3)}}$ - rychlostí konstanty

p - lisovací tlak

y_0 - maximální objemová redukce tabletoviny

Využitím rychlostních konstant lze vypočítat další parametry. Těmi jsou „poločasy lisování“ P_{Hi} a energie lisování E_i a R_i .

„Poločasy lisování“ P_{Hi} značí lisovací tlaky, kdy dojde k zmenšení poloviny objemu u interpartikulárních pórů, intrapartikulárních pórů nebo snížení tuhé fáze bez pórů. K jejich výpočtu je nutná podmínka, kdy pro jednotlivé exponenciální složky rovnice platí:

$$A_i e^{-\frac{1}{t_i} p} = \frac{1}{2} A_i e^{-\frac{1}{t_i} (p + P_{Hi})} \quad (11)$$

Výsledkem je vztah k získání „poločasu lisování“:

$$P_{Hi} = t_i \ln 2 \quad (12)$$

E_i znázorňující energetickou náročnost jednotlivých fází. K výpočtu byl využit následující vztah:

$$dE = F \cdot dx = \frac{F}{S} \cdot S \cdot dx = p \cdot dV \quad (13)$$

E - energie lisování

F - lisovací síla

S - lisovací plocha tablety

Derivací byla získána diferenciální rovnice:

$$\frac{dE}{dp} = p \frac{dV}{dp} \quad (14)$$

S využitím vztahu maximální objemové redukce:

$$\frac{dV}{dp} = -V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{A_i}{t_i} \cdot e^{-\frac{p}{t_i}} \right) \quad (15)$$

Energie nutná ke změně tlaku od $p = 0$ do $p = p_{max}$:

$$E(p_{max}) = - \int_0^{p_{max}} p \cdot V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{A_i}{t_i} e^{-\frac{p}{t_i}} \right) dp \quad (16)$$

Rovnice pro výpočet celkové energie lisovacího procesu je:

$$E_{\infty} \equiv \lim_{p_{max} \rightarrow \infty} E(p_{max}) = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (A_i t_i) \quad (17)$$

Relativní energetické podíly vyjádřit lze v procentech pomocí následujícího výrazu:

$$R_i = \frac{A_i t_i}{\sum_{i=1}^3 A_i t_i} 100 \quad (18)$$

Řehula a Rysl porovnávali ve své práci pomocí trojexponenciální rovnice různé druhy mikrokrytalické celulózy.⁷ Byly použity tyto 4 druhy: Avicel PH 102, PH 103, PH 105 A PH 301, vyrobené belgickou firmou FMC Corporation. Lisovali se tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 500 mg, v lisovacím přípravku Adamus HT spolu v zařízení na testování materiálu v tahu a tlaku T1-FRO 50. Hodnoceno bylo vždy 20 tablet. Během lisovacího procesu se odečítal objem lisovaného materiálu při dosažení nastavení síly, která byla v rozmezí od 50 N do 40000 N. Pomocí parametrů rovnice byly hodnoceny velikosti jednotlivých objemových redukcí, velikosti energií a poločasy lisování. Konečné hodnoty ukázaly, že čím jsou částice mikrokrytalické celulózy menší, tím klesá i výsledná energie E , ale poločasy lisování rostou. Z nižší hodnoty poločasu lisování ve fázi redukce pevných částic bez pórů lze předvídat lepší lisovatelnost. Z toho vyplynulo, že nejlepší lisovatelnost připadá na Avicel PH 102 s poločasem lisování 119,945 MPa a nejhorší na Avicel PH 301 s poločasem lisování 151,449 MPa.

V další studii Rysl a Řehula hodnotili lisovací proces mikrokystalické celulosy Avicel PH 102, práškové celulosy Vitacel A300 a hydroxypropylmethylcelulosy Hydromellose E3.¹⁹ Lisovány byly tablety s hmotností 500 mg a o průměru 13 mm v lisovacím přípravku Adamus HT spolu v zařízení na testování materiálu v tahu a tlaku T1-FRO 50. Použité lisovací tlaky byly v rozmezí od 0,377 MPa až do 301,358 MPa. Při každém tlaku bylo vytvořeno 20 tablet. Pro přímé lisování byla jako nejlepší plnivo vyhodnocena mikrokystalická celuloza. Plnivo mělo nejnižší hodnoty energií E_3 a R_3 a díky nejnižší hodnotě lisovací poloměru PH_3 vykazovalo i nejlepší lisovatelnost. Nejhorší lisovatelnost měla hydroxypropylmethylceluloza.

Novější studie Ondrejčka, Řehuly a kol. se zabývá vlivem kluzných látek na lisovatelnost tablet, hlavně pak nové kluzné látky Syloidu, mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého. Cílem práce bylo srovnat běžnou kluznou látku s novějšími variantami.³ Jako plnivo tablet byla využita mikrokystalická celulosy Avicel PH 200 a dále tři kluzné látky, stearan hořečnatý, stearylumarát sodný a mikronizovaný syntetický oxid křemičitý Syloid 244 FP EU. Směs tabletoviny pokaždé obsahovala mikrokystalickou celulosu a jednu z kluzných látek, vždy v různých poměrech. Z každého vzorku bylo vylisováno 20 tablet pomocí lisovacím přípravku Adamus HT v zařízení T1-FRO 50.

Hodnocení jednotlivých vzorků probíhalo pomocí parametrů trojexponenciální rovnice a parametrů mechanické odolnosti tablet. U trojexponenciální rovnice byly zároveň poupraveny významy některých parametrů:

$$\frac{V}{V_0} = A_4 \cdot e^{-\frac{1}{t_4}p} + A_5 \cdot e^{-\frac{1}{t_5}p} + A_6 \cdot e^{-\frac{1}{t_6}p} + \frac{V_\infty}{V_0} \quad (19)$$

Kde V je objem při daném lisovacím tlaku p , V_0 počáteční objem, A_i značí objemovou redukci jednotlivých fází lisování, $\frac{1}{t_i}$ rychlost příslušné fáze lisování a V_∞ objem při působení nekonečně velkého tlaku.

Z výsledků vyplynulo, že mikronizovaný syntetický oxid křemičitý má určité vlastnosti, které jsou v praxi výhodou, a díky tomu může být běžně využit ve farmaceutické výrobě. Syloid a stearyl fumarát ovlivňovaly parametry lisovacího procesu podobně. Při použití 2 % Syloidu bylo dosaženo stejné účinnosti jako u klasické kluzné látky stearanu hořečnatého. Dalšími výhodami bylo malé či žádné snižování pevnosti tablet a vysoká rychlost redukce objemu tabletoviny.

2.2.6 Gurnhamova rovnice

Lisovatelnost popisuje vztah mezi lisovacím tlakem a objemem lisovaného materiálu. Díky tomu bylo obtížné nalézt relativně jednoduchý parametr z rovnic lisování, který by odlišoval lisovatelnost různých materiálů.²⁰

Gurnhamova rovnice byla poprvé použita v chemickém inženýrství. Gurnhan a Masson popsali rovnici v roce 1946. Navrhli, že každé zvýšení tlaku při stlačení vede k úměrnému nárůstu hustoty materiálu.

Tato rovnice má následující tvar:

$$D = a \ln(P) + b \quad (20)$$

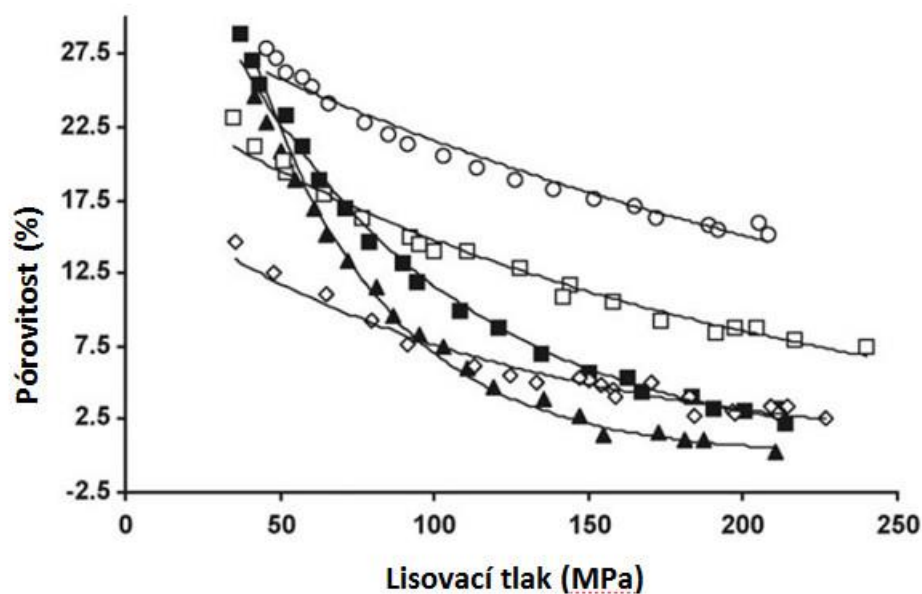
D - zdánlivá hustota

a, b - konstanty

P - lisovací tlak

Ve studii, kterou provedl Zhao, Burt a Miller byla Gurnhamova rovnice zkoumána jako nový nástroj k charakterizaci lisovatelnosti farmaceutických prášků.²⁰ Jako vzorové materiály byly použity acetaminofen, mikrokrytalická celulosa Avicel PH 102, kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého Encompress. Tablety byly lisovány za použití přístroje Manesty

Betapress. Od každého materiálu bylo lisováno 20 tablet za použití různých tlaků do 200 MPa. Byly získány lineární grafy pro 5 modelových materiálů. Vyšší hodnota parametru c značila lepší lisovatelnost. Gurnhamova rovnice tak ukázala velký potenciál při hodnocení farmaceutických prášků při lisování. Na Obr.8. je zobrazena závislost pórovitosti na lisovacím tlaku u zkoumaných látek.



Obr.8: Závislost pórovitosti na lisovacím tlaku pro (◇)acetaminofen (○)emcompress (▲)kukuřičný škrob (■)Avicel (□)laktóza²⁰

2.2.7 Další lisovací rovnice

Tyto lisovací rovnice patří v praxi k méně používaným. Řadí se sem například Leunbergerova, Sonnergaardova nebo Shapirova rovnice.

Leunbergerova lisovací rovnici je možné použít i pro hodnocení lisovatelnosti farmaceutických látek.²¹

Sonnergaardova rovnice patří mezi relativně nové rovnice. Je založena na podobném základě jako Walkerova lisovací rovnice. Je vhodná pro materiály, které během lisovacího procesu fragmentují.²²

Shapirova rovnice je jedním z modelů, který popisuje první dvě fáze lisovacího procesu (pouze tedy fázi přeskupování částic a fázi elastických deformací). Je využitelná především k popisu chování kovů a keramických prášků při lisování.²³

3.EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Použité suroviny

Hydrpgeosforečnan vápenatý dihydrát DI-CAFOS D 160

Šarže: MV 5030

Výrobce: Budenheim, Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý DI-CAFOS A 150

Šarže: MV 4000

Výrobce: Budenheim, Německo

Mikrokrystalická celulóza Comprecel 102

Šarže: C1307086

Výrobce: Mingtai Chemical CO., LTD. Taiwan

Laktóza Spherolac 100

Šarže: 5995

Výrobce: Meggle, Německo

Theofylin

Šarže: TAM/10071

Výrobce: Dr.KULICH Pharma s.r.o., Česká republika

Stearan hořečnatý

Šarže: C334749

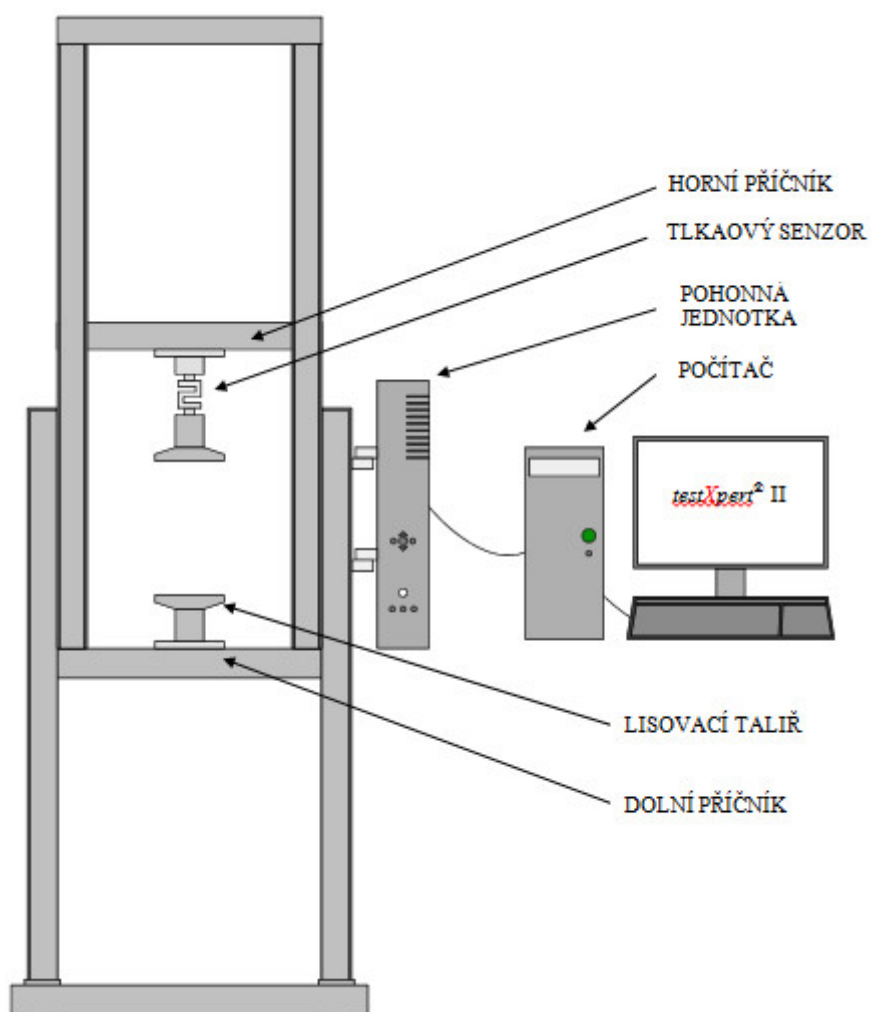
Výrobce: JRS Pharma, Německo

3.2 Použité zařízení, přístroje

Trhací lis

Výrobce: Zwick/Roell T1-FRO 50; Zwick GmbH, Německo

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tahu a tlaku zobrazený na obr.9. Byl využit při lisování tablet.



Obr. 9: Schéma trhacího lisu T1-FRO 50

Lisovací přípravek

Výrobce: Adamus HT; Machine factory group, Polsko

Použit při formování tablet. Skládá se ze základní matrice, horního a spodního trnu, který je zajištěn čepem. Průměr vzniklých tablet byl 13 mm.

Navažovací váhy

Výrobce: Kern 440-45N; KERN & SOHN GmbH, Německo

Váhy použité k navažování složek k přípravě směsí.

Pohonná jednotka

Výrobce: Erweka AR 401; Erweka GmbH, Německo

Zařízení sloužící k pohonu mísící krychle.

Mísící krychle

Výrobce: Erweka KB 15S; Erweka GmbH, Německo

Přístroj, kde byly míseny jednotlivé směsi.

Analytické váhy

Výrobce: HR-120; A&D Company, Japonsko

Váhy použité při k navažování vzorků pro lisování tablet.

3.3 Použitý software

TestXpert v9.01; Zwick/Roell, Německo

Řídící program lisovacího přístroje T1-FRO 50. Poskytuje základní parametry lisovacího procesu.

Origin v7.5; Originlab Corporation, USA

Program nutný k výpočtu dalších parametrů rovnice lisování.

QC Expert v3.3; TriloByte Statistical Software, Česká Republika

Program byl použit ke statistickému hodnocení výsledků.

3.4 Postup práce

3.4.1 Příprava tabletoviny

K přípravě tabletoviny bylo použito šest surovin. Jednalo se o léčivou látku theofylin, pomocné látky mikrokrytalickou celulózu Comprecel 102, laktosu Spherolac 100, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát DI-CAFOS D 160, hydrpngenfosforečnan vápenatý bezvodý DI-CAFOS A 150 a kluznou látku stearan hořečnatý. Celkem bylo připraveno 25 vzorků směsí. Hmotnost každé směsi byla 50 g a byly míseny v následujících poměrech:

Tab.2: Poměry jednotlivých látek ve směsích

Směs	Plnivo				Léčivá látka	Kluzná látka
	Comprecel	Laktosa	DI CAFOS D 160	DI CAFOS A 150	Theofylin	Stearan hořečnatý
A-1	80	0	0	0	19,5	0,5
A-2	60	0	20	0	19,5	0,5
A-3	40	0	40	0	19,5	0,5
A-4	20	0	60	0	19,5	0,5
A-5	0	0	80	0	19,5	0,5
B-1	0	80	0	0	19,5	0,5
B-2	0	60	20	0	19,5	0,5
B-3	0	40	40	0	19,5	0,5
B-4	0	20	60	0	19,5	0,5
B-5	0	0	80	0	19,5	0,5
C-1	80	0	0	0	19,5	0,5
C-2	60	0	0	20	19,5	0,5
C-3	40	0	0	40	19,5	0,5
C-4	20	0	0	60	19,5	0,5
C-5	0	0	0	80	19,5	0,5
D-1	0	80	0	0	19,5	0,5
D-2	0	60	0	20	19,5	0,5
D-3	0	40	0	40	19,5	0,5
D-4	0	20	0	60	19,5	0,5
D-5	0	0	0	80	19,5	0,5
E-1	80	0	0	0	19,5	0,5
E-2	60	20	0	0	19,5	0,5
E-3	40	40	0	0	19,5	0,5
E-4	20	60	0	0	19,5	0,5
E-5	0	80	0	0	19,5	0,5

Na vahách bylo naváženo potřebné množství látek. Navážky byly následně přesypány do mísící krychle Erweka KB 15S. Mísení směsi probíhalo ve třech krocích. Nejdříve byly míseny plniva, a to 5 min, při rychlosti otáčení 105 ot./min. Následně bylo ke směsi plniv přidáno požadované množství léčivé látky. Nová směs byla opět mísená 5 min při 105 ot./min. V posledním kroku byla připojena kluzná látka a mísená za stejných podmínek jako v předchozích dvou případech.

3.4.2 Příprava tablet

Na analytických vahách bylo z každé směsi naváženo 20 vzorků o hmotnosti $500 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$. Požadovaná hmotnost vzorku byla kvantitativně přesypána do lisovacího přípravku Adamus HT. Lisovací přípravek se skládal z dolního trnu zajištěného čepem a horního trnu. Na spodní trn byla volně nasypána tabletovina a mírným poklepáním setřesena, poté byla přikryta horním trnem. Takto připravený lisovací přípravek byl vložen do trhacího lisu T1-FRO 50 mezi jeho čelisti vždy do stejné polohy. Přes připojený počítač s programem TestExpert (s předem nastavenými parametry) byl přístroj spuštěn.

Tablety byly lisovány působením horního příčnicku, který tlačil na horní lisovací trn. Tím došlo k vy lisování tablety. Po skončení lisování došlo k automatickému vysunutí příčnicku do výchozí polohy a lisovací přípravek byl z lisu odebrán. Poté byl odjištěn čep, oba trny vyjmuty a tableta odstraněna. Pokud se tabletovina nalepila na stěny přípravku a trny bylo nutno vše otřít a očistit před lisováním nové tablety.

Vzniklé tablety měly průměr 13 mm a lisovány byly při nastavení přístroje: metoda měření – absolutní dráha, zatížení – 42 000 N, odlehčení – 2 N, rychlost cyklů – dráha příčnicku 0,5 mm/s, definované síly pro zatížení – 2, 50, 100, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 22000, 24000, 26000, 28000, 30000, 32000, 34000, 36000, 38000, 40000 N, rychlost nastavení LE – 100 mm/min.

3.4.3 Výpočet parametrů rovnic lisování

K výpočtu parametrů lisovacího procesu byla využita trojexponenciální lisovací rovnice (10).

Součet parametrů $A_{1,2,3}$ a y_0 popisuje celkový objem lisovaného materiálu za nulového lisovacího tlaku. Parametr y_0 představuje maximální objemovou redukci za nekonečně velkého tlaku. Pro lepší porovnávání materiálů jsou parametry A_1 , A_2 a A_3 přepočítávány, aby jejich součet byl roven hodnotě 1,0. Tím získáme nové parametry a_1 , a_2 a a_3 , které do výpočtu zahrnují pouze část objemu materiálu, který se během lisovacího procesu mění. Změny objemu ve všech testovaných materiálech tak nabývají hodnot v rozmezí od 0 do 1. Po této modifikaci tak získáme následující rovnici:

$$\frac{V}{V_0} = a_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1}p} + a_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2}p} + a_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3}p} \quad (21)$$

a_1 - teoretická maximální objemová redukce způsobená přeskupováním částic

a_2 - teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi

a_3 - teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi

K výpočtu energií jednotlivých fází lisovacího procesu byl použit vztah:

$$E_i = V_0 a_i t_i \quad (22)$$

E_i - energie lisovacího procesu

V_0 - počáteční objem

a_i - teoretická maximální objemová redukce

t_i - parametr charakterizující rychlost objemové redukce

Celková energie lisovacího procesu se počítá z rovnice:

$$E = V_0 \sum_{i=1}^3 (a_i t_i) \quad (23)$$

V_0 - počáteční objem

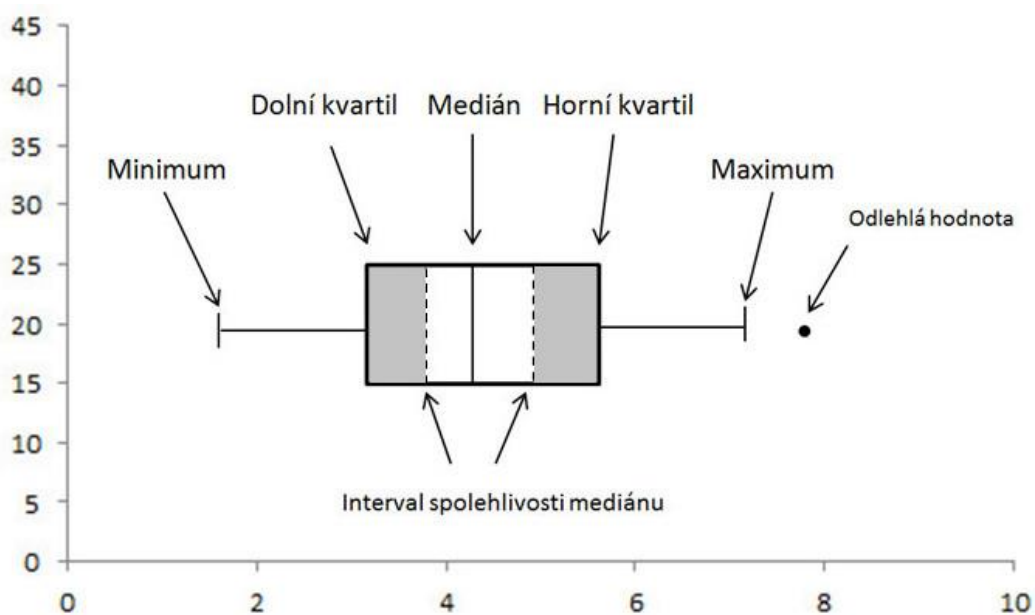
a_i - teoretická maximální objemová redukce

t_i - parametr charakterizující rychlost objemové redukce

3.4.4 Statistické vyhodnocení dat

Z lisovacího přístroje T1-FRO 50 přes program TestXpert v9.1 byly získány základní parametry popisující lisovací proces. Tyto výsledky byly dále zpracovány v programu Origin v7.5. Byly vypočteny další parametry lisovací rovnice, které pak byly následně statisticky hodnoceny v programu QCExpert v3.3 testem ANOVA ($p = 0,05$).

Pro lepší vizualizaci výsledů byly vytvořeny krabicové grafy. Jedná se o velmi komplexní schémata vhodné k lepšímu vizuálnímu zobrazení. Poskytuje informaci o všech podstatných vlastnostech a rozložení hodnot. Je možné znázornit minimum, dolní kvartil, medián, horní kvartil, maximum a další informace. Graf lze doplnit o vyloučené či extrémní hodnoty, které jsou zobrazeny jako samostatné body.



4.TABULKY A GRAFY

4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

a_1	teoretická maximální objemová redukce způsobená přeskupováním částic
a_2	teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi
a_3	teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi
E	celková energie lisovacího procesu [J]
E_1	energie spotřebovaná ve fázi přeskupování částic [J]
E_2	energie spotřebovaná ve fázi elastické deformace [J]
E_3	energie spotřebovaná ve fázi plastické deformace [J]
$1/t_1$	rychlostní konstanta způsobená přeskupováním částic [MPa^{-1}]
$1/t_2$	rychlostní konstanta způsobená elastickými deformacemi [MPa^{-1}]
$1/t_3$	rychlostní konstanta způsobená plastickými deformacemi [MPa^{-1}]
s	směrodatná odchylka
y_0	maximální objemová redukce
$\bar{}$	průměr

4.2 Tabulky

Tabulka 1: Hodnoty parametrů a_1 , a_2 a a_3 u lisovaných směsí

Směs	a_1 [bezr.]		a_2 [bezr.]		a_3 [bezr.]	
	\emptyset	S	\emptyset	s	\emptyset	S
A-1	0,2644	0,0054	0,3487	0,0018	0,4041	0,0034
A-2	0,2423	0,0031	0,3245	0,0013	0,4518	0,0025
A-3	0,2354	0,0168	0,3022	0,0168	0,4624	0,0041
A-4	0,1995	0,0093	0,2775	0,0029	0,5231	0,0105
A-5	0,1773	0,0048	0,2398	0,0025	0,6017	0,0156
B-1	0,145	0,0032	0,2153	0,0018	0,6358	0,0034
B-2	0,1543	0,0082	0,2265	0,0025	0,6193	0,0104
B-3	0,1504	0,0082	0,2234	0,0028	0,6262	0,0101
B-4	0,1631	0,0074	0,226	0,0034	0,6109	0,0093
B-5	0,174	0,0055	0,2382	0,0026	0,5952	0,0161
C-1	0,2673	0,0058	0,3471	0,0038	0,4035	0,0037
C-2	0,2431	0,0039	0,3214	0,0019	0,4355	0,0033
C-3	0,2096	0,0038	0,2954	0,0028	0,495	0,0049
C-4	0,1824	0,0051	0,2639	0,0028	0,5537	0,007
C-5	0,1714	0,0052	0,2266	0,0014	0,5976	0,0068
D-1	0,1495	0,0067	0,216	0,0019	0,6374	0,0042
D-2	0,157	0,0061	0,2286	0,002	0,6144	0,0074
D-3	0,1596	0,006	0,2292	0,0021	0,6111	0,0074
D-4	0,1712	0,0087	0,2295	0,0019	0,5993	0,0088
D-5	0,1743	0,0052	0,2277	0,0013	0,6016	0,0063
E-1	0,2648	0,0051	0,3477	0,0025	0,4033	0,0035
E-2	0,2346	0,0035	0,3205	0,0017	0,4448	0,0035
E-3	0,2082	0,0023	0,2957	0,0016	0,496	0,003
E-4	0,1751	0,0027	0,2595	0,0017	0,5655	0,0041
E-5	0,1476	0,0028	0,2166	0,0019	0,6391	0,0052

Tabulka 2: Hodnoty parametrů $1/t_1$, $1/t_2$ a $1/t_3$ u lisovaných směsí

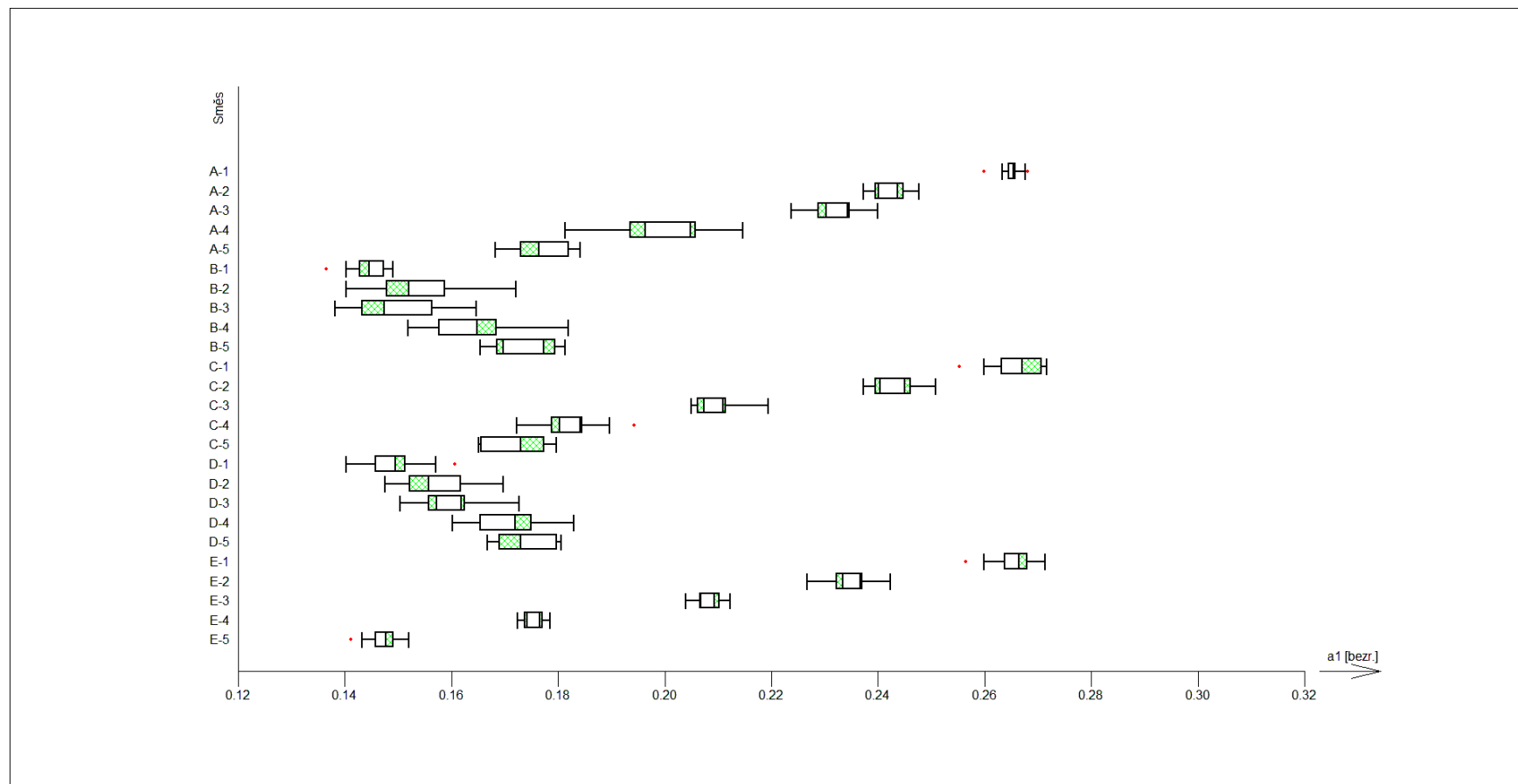
Směs	$1/t_1$ [MPa ⁻¹]		$1/t_2$ [MPa ⁻¹]		$1/t_3$ [MPa ⁻¹]	
	ø	S	ø	s	Ø	S
A-1	1,2505	0,0949	0,0871	0,0021	0,0064	0,0003
A-2	1,3836	0,0852	0,0894	0,0014	0,0058	0,0001
A-3	1,447	0,3191	0,0959	0,0021	0,0053	0,0001
A-4	1,5235	0,1793	0,0959	0,0044	0,0044	0,0001
A-5	1,5708	0,259	0,1029	0,0056	0,0035	0,0001
B-1	1,482	0,1647	0,0953	0,0034	0,0036	0,0001
B-2	1,3931	0,1481	0,0932	0,0039	0,0036	0,0001
B-3	1,2903	0,1473	0,0908	0,0041	0,0034	0,0001
B-4	1,4183	0,1454	0,0964	0,0038	0,0034	0,0001
B-5	1,5325	0,139	0,1003	0,0065	0,0035	0,0001
C-1	1,1928	0,1497	0,0873	0,0043	0,0065	0,0002
C-2	1,0996	0,031	0,0851	0,0011	0,0058	0,0001
C-3	1,0693	0,0697	0,0845	0,0024	0,005	0,0001
C-4	0,9825	0,0828	0,0829	0,0028	0,0042	0,0001
C-5	0,9904	0,1222	0,0885	0,0045	0,0034	0,0001
D-1	1,2882	0,1324	0,0907	0,0031	0,0035	0,0001
D-2	1,3595	0,1096	0,0949	0,0032	0,0036	0,0001
D-3	1,3424	0,1241	0,0955	0,0035	0,0036	0,0001
D-4	1,3608	0,1057	0,0993	0,0028	0,0036	0,0001
D-5	1,3135	0,114	0,1004	0,0033	0,0037	0,0001
E-1	1,2212	0,0782	0,0881	0,0045	0,0064	0,0002
E-2	1,0886	0,0436	0,0847	0,0016	0,0057	0,0002
E-3	1,0679	0,0227	0,0836	0,0009	0,005	0
E-4	0,9995	0,0364	0,0805	0,0014	0,0041	0
E-5	0,9726	0,0397	0,0793	0,0018	0,0033	0

Tabulka 3: Hodnoty parametrů E , E_1 , E_2 a E_3 u jednotlivých směsí

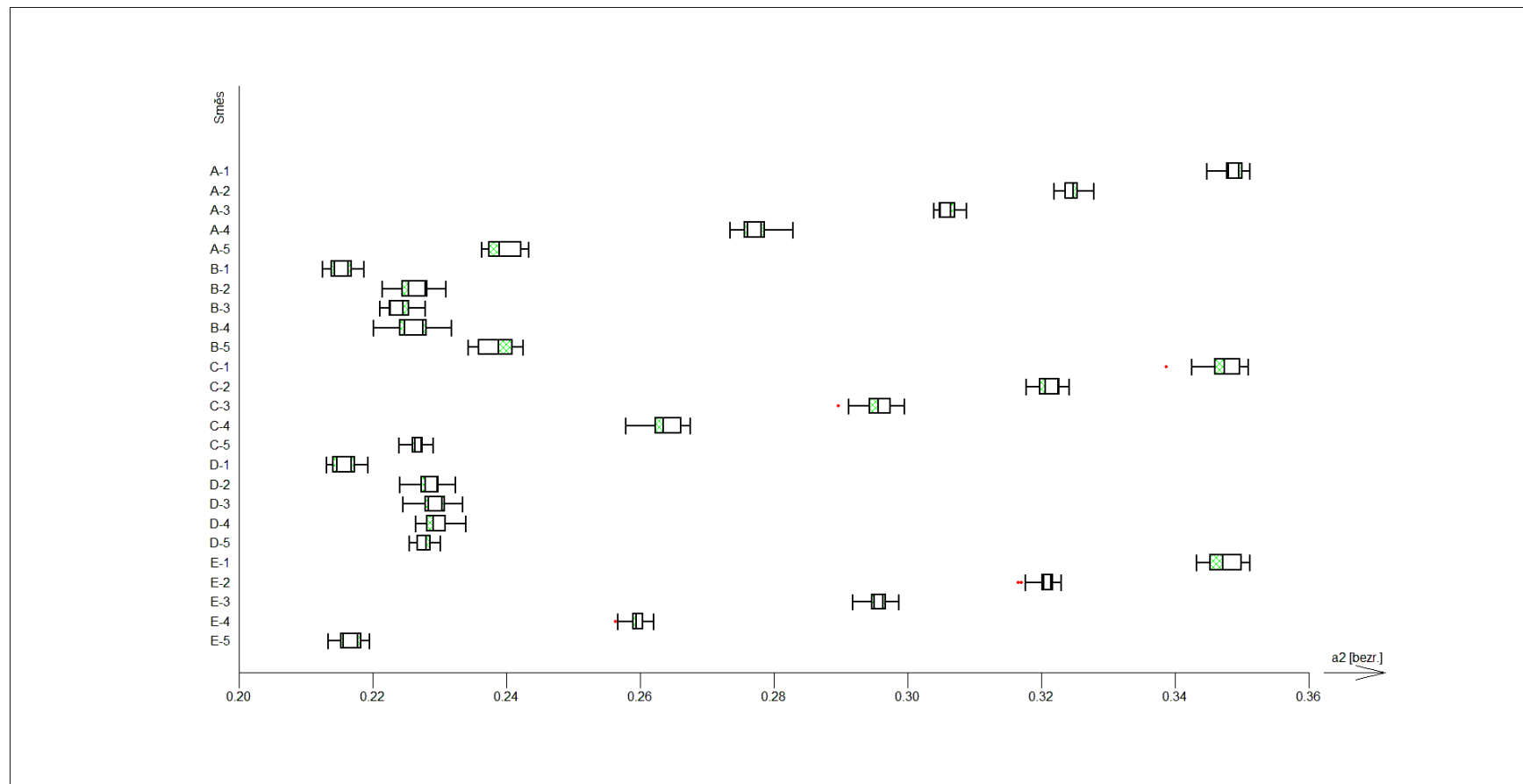
Směs	E [J]		E ₁ [J]		E ₂ [J]		E ₃ [J]	
	ø	S	ø	s	ø	s	Ø	s
A-1	66,026	0,997	0,215	0,011	4,031	0,3	61,78	1,069
A-2	71,681	0,53	0,167	0,009	3,36	0,03	68,155	0,508
A-3	73,836	1,199	0,255	0,568	2,481	0,539	71,1	1,15
A-4	83,992	2,499	0,091	0,007	1,999	0,069	81,903	2,445
A-5	99,123	4,121	0,069	0,01	1,371	0,049	97,683	4,108
B-1	110,572	1,133	0,067	0,002	1,486	0,044	109,02	1,137
B-2	108,421	2,679	0,069	0,004	1,505	0,037	106,847	2,65
B-3	108,789	3,043	0,069	0,004	1,45	0,045	107,27	3,007
B-4	103,818	2,634	0,067	0,005	1,35	0,04	102,401	2,602
B-5	99,303	1,771	0,072	0,007	1,352	0,038	97,879	1,756
C-1	66,911	2,372	0,215	0,023	3,849	0,085	62,847	2,422
C-2	72,176	0,931	0,182	0,005	3,315	0,036	68,678	0,903
C-3	82,59	1,739	0,157	0,008	2,796	0,052	79,637	1,696
C-4	94,139	2,144	0,13	0,008	2,227	0,05	91,781	2,107
C-5	105,974	2,298	0,094	0,004	1,475	0,031	104,405	2,264
D-1	110,572	1,133	0,068	0,002	1,468	0,034	109,036	1,13
D-2	110,516	1,87	0,073	0,004	1,525	0,041	108,917	1,84
D-3	108,799	2,518	0,075	0,004	1,508	0,034	107,215	2,485
D-4	105,998	1,504	0,08	0,003	1,467	0,033	104,451	1,483
D-5	104,661	2,124	0,097	0,005	1,459	0,034	103,105	2,107
E-1	66,731	1,355	0,225	0,006	4,029	0,055	62,477	1,307
E-2	74,454	0,909	0,194	0,007	3,409	0,052	70,851	0,885
E-3	82,913	0,77	0,156	0,003	2,824	0,039	79,933	0,774
E-4	97,34	0,787	0,122	0,003	2,236	0,039	94,983	0,787
E-5	112,217	1,218	0,071	0,003	1,468	0,018	110,679	1,198

4.3 Grafy

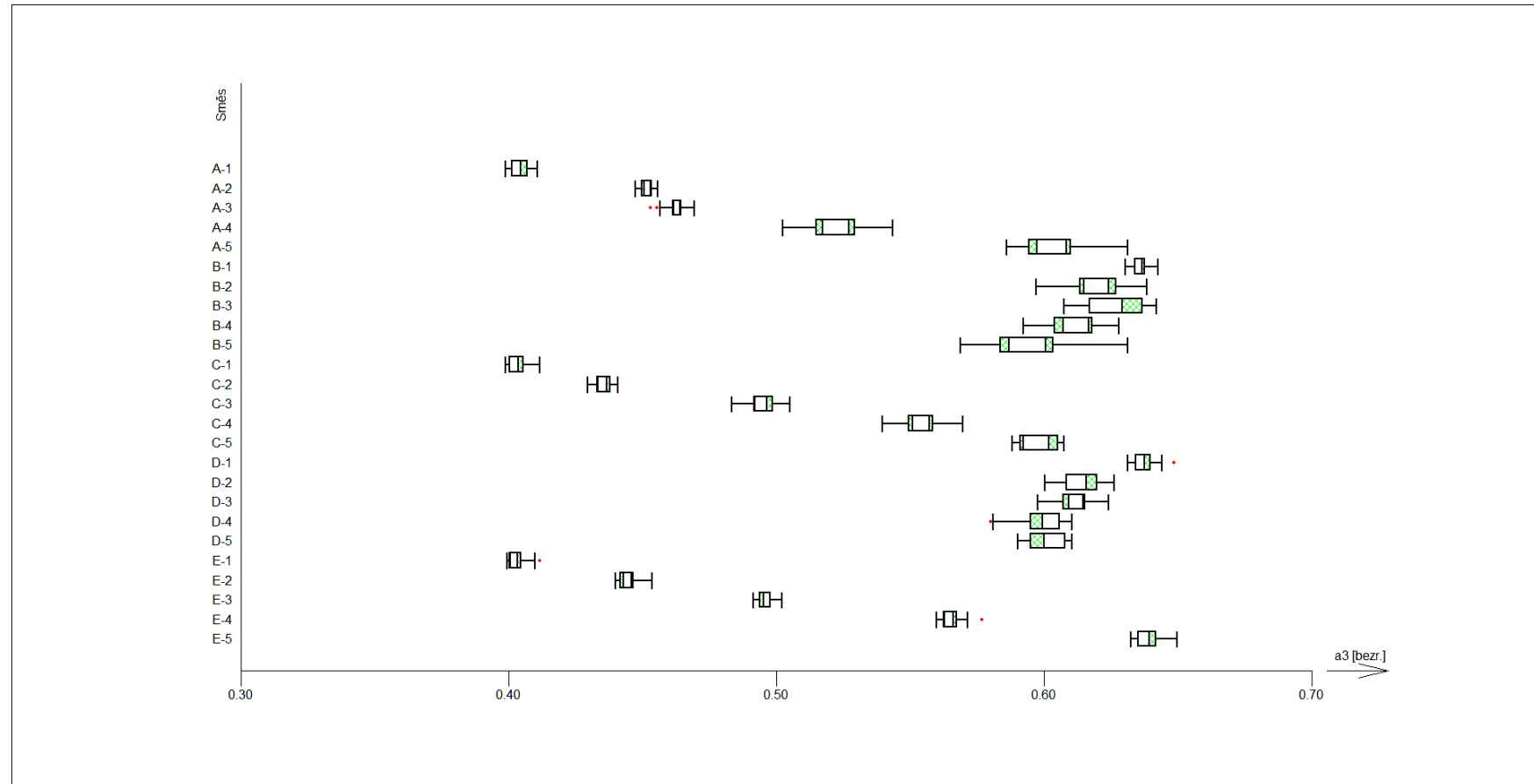
Graf 1: Porovnání hodnot parametru a_1 u jednotlivých lisovaných směsí



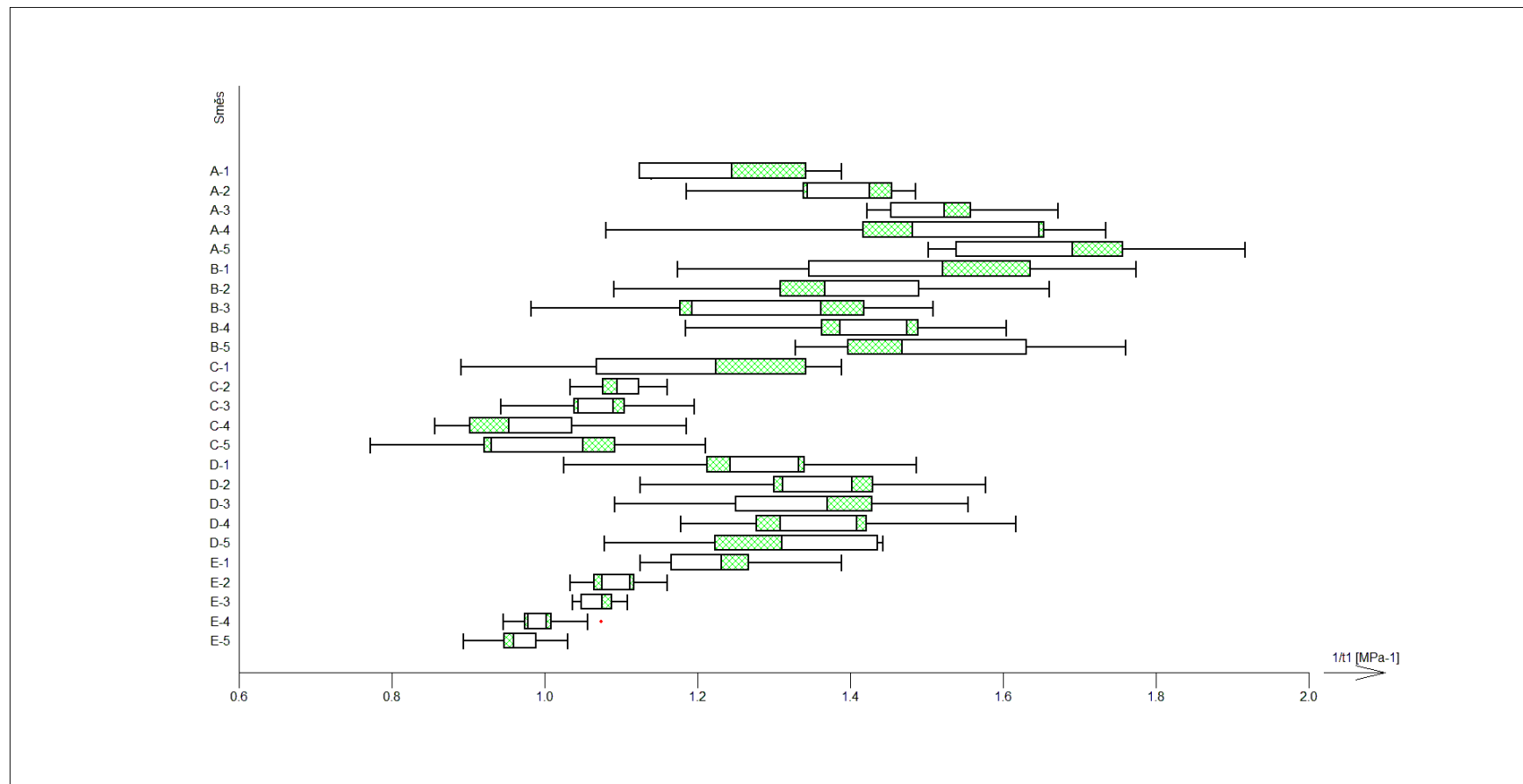
Graf 2: Porovnání hodnot parametru a_2 u jednotlivých lisovaných směsí



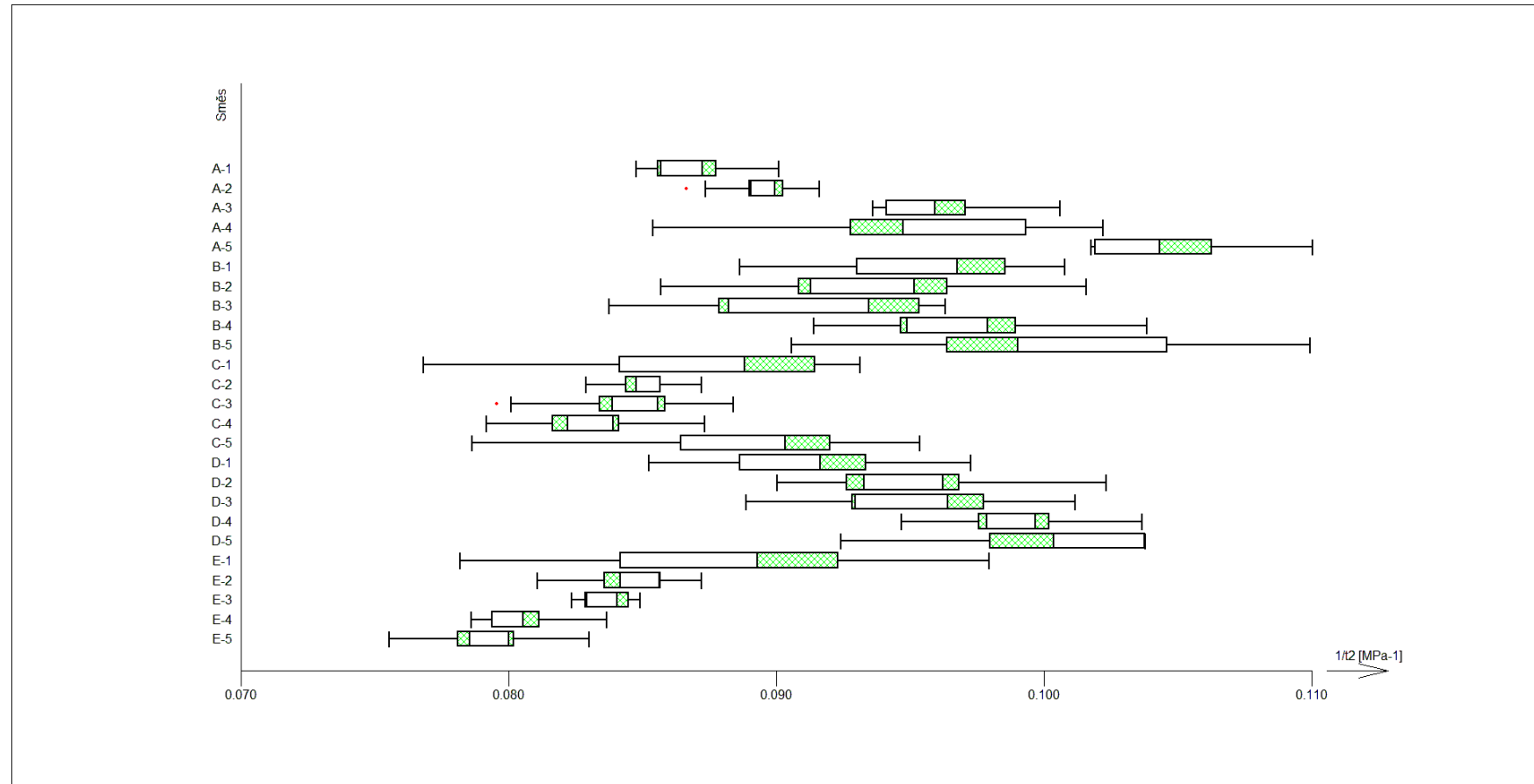
Graf 3: Porovnání hodnot parametru a_3 u jednotlivých lisovaných směsí



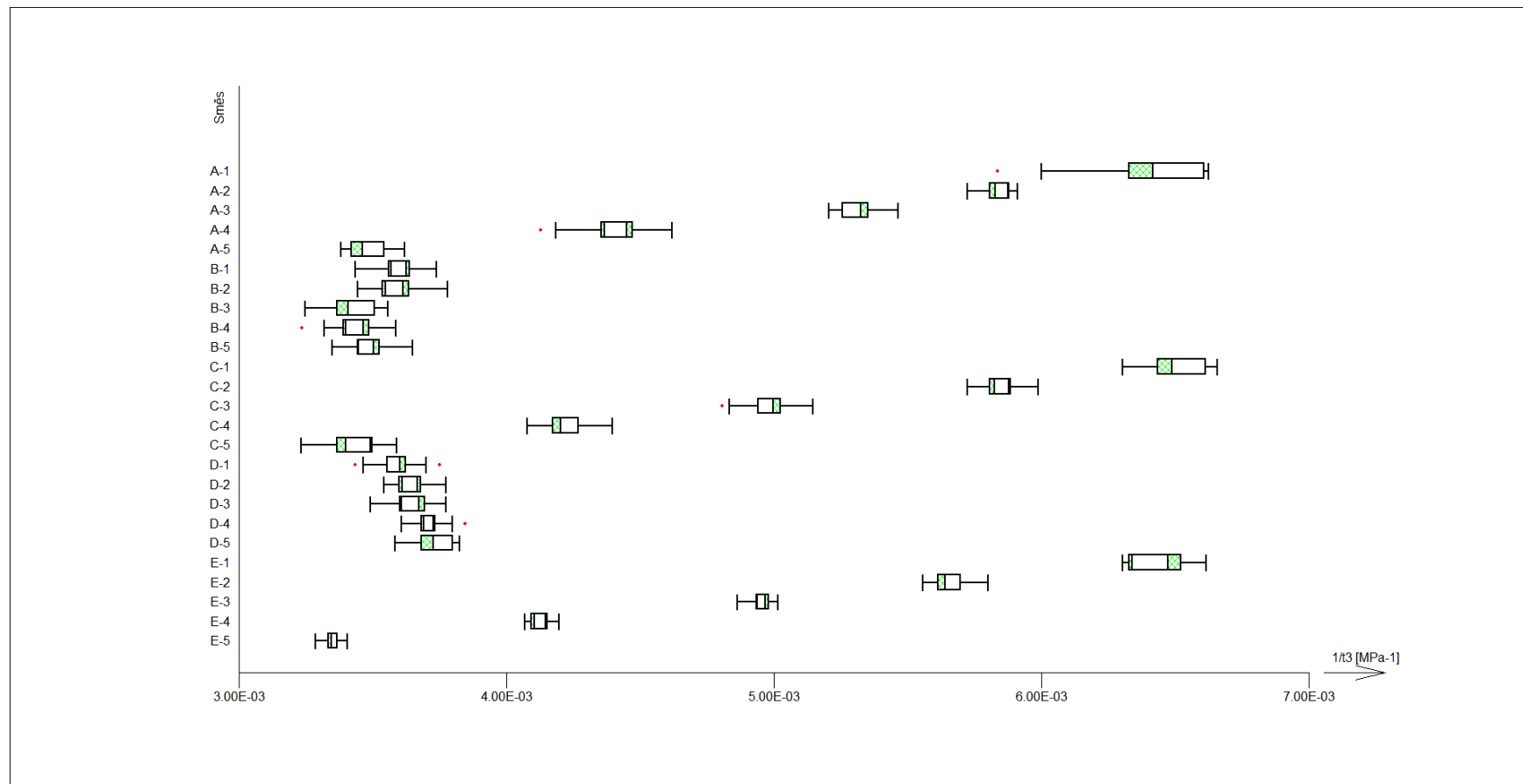
Graf 4: Porovnání hodnot parametru $1/t_1$ u jednotlivých lisovaných směsí



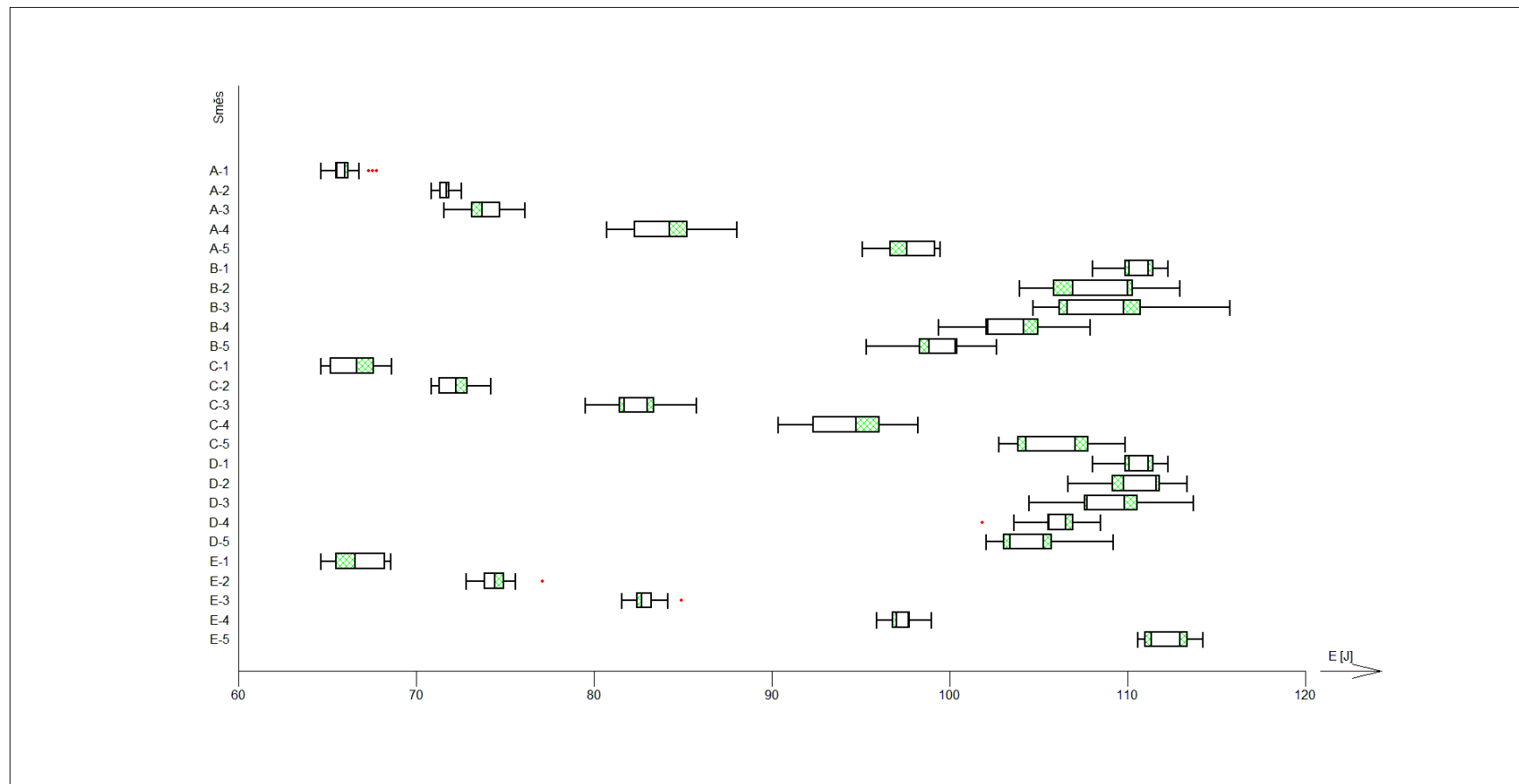
Graf 5: Porovnání hodnot parametru $1/t_2$ u jednotlivých lisovaných směsí



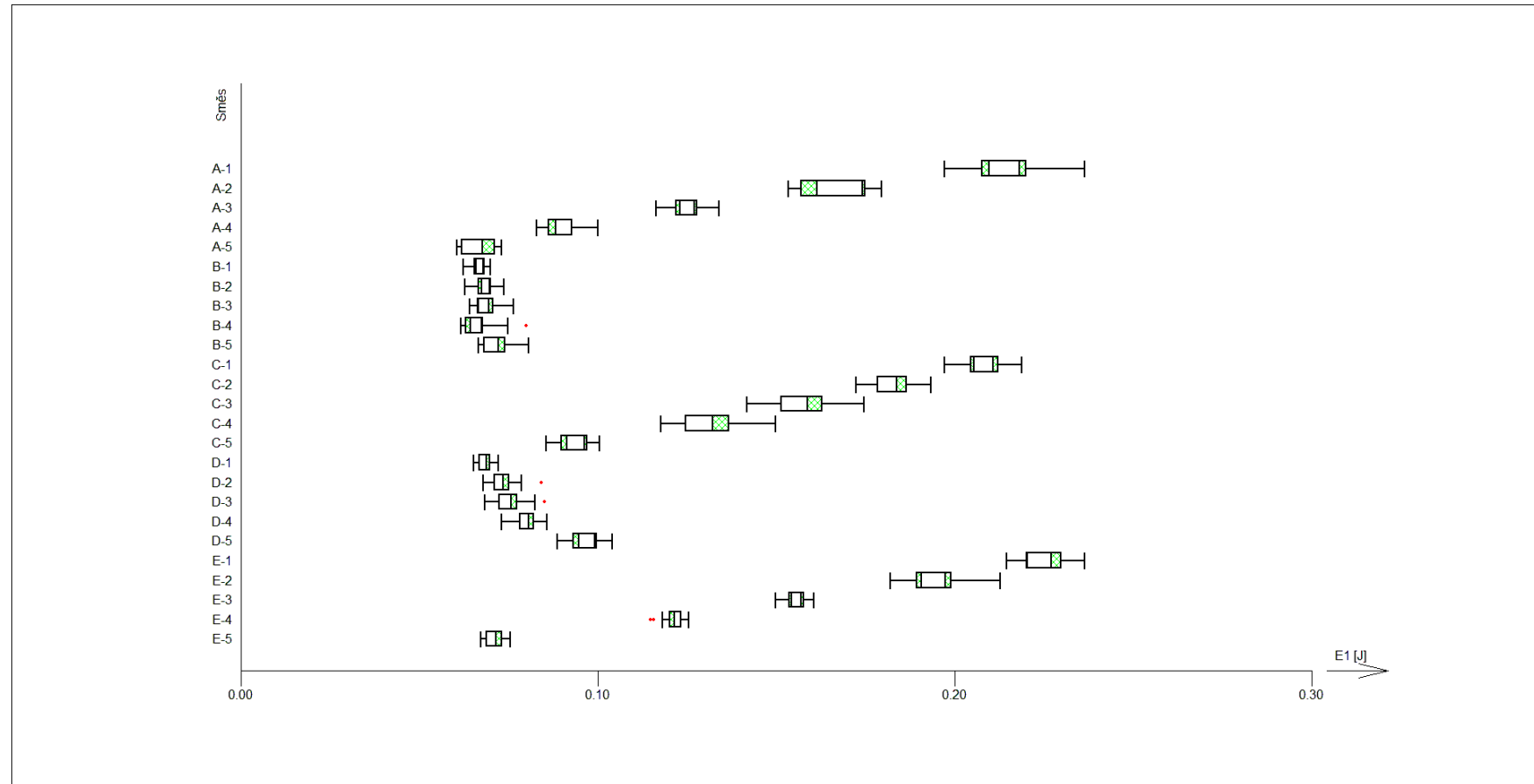
Graf 6: Porovnání hodnot parametru $1/t_3$ u jednotlivých lisovaných směsí



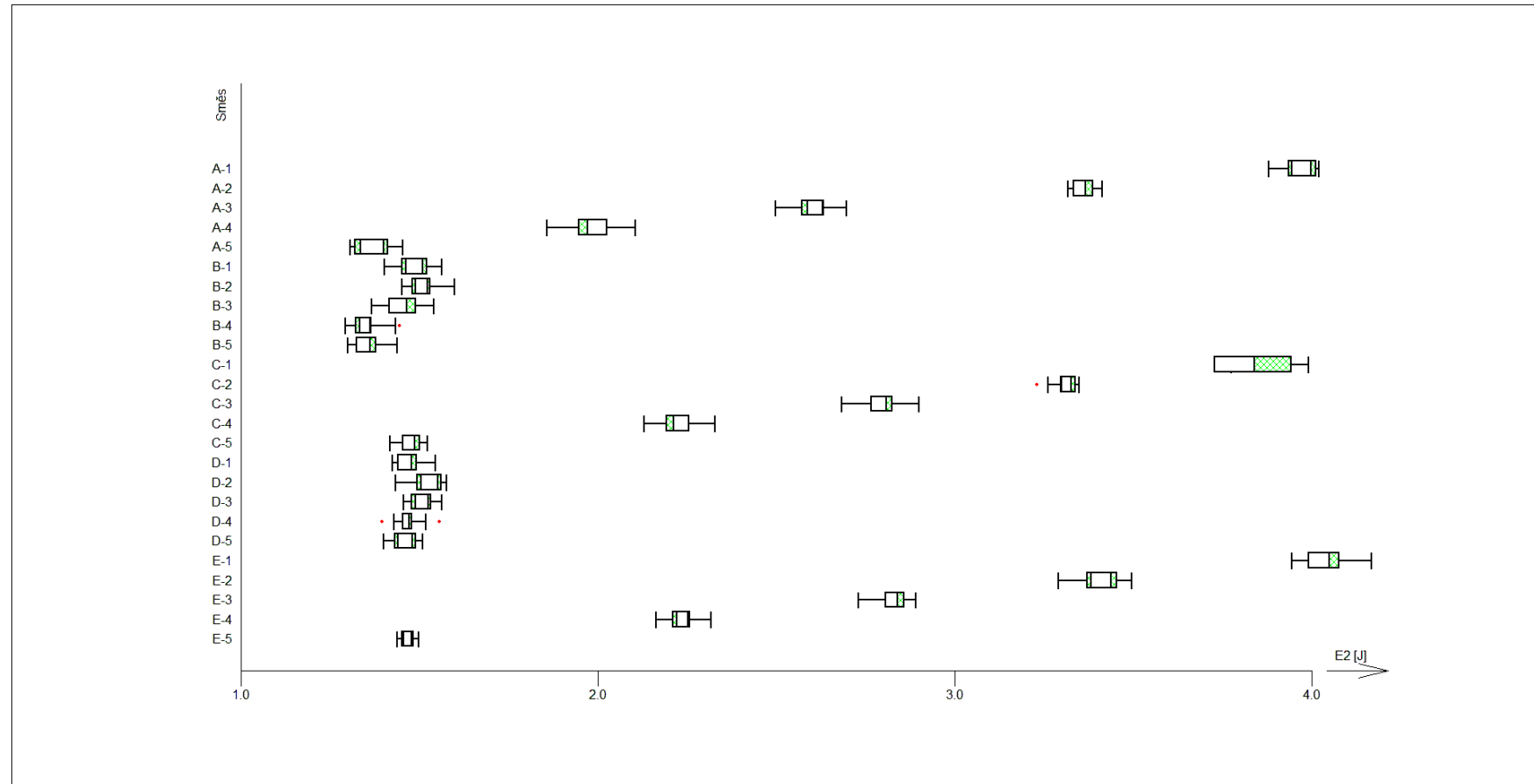
Graf 7: Porovnání hodnot parametru E u jednotlivých lisovaných směsí



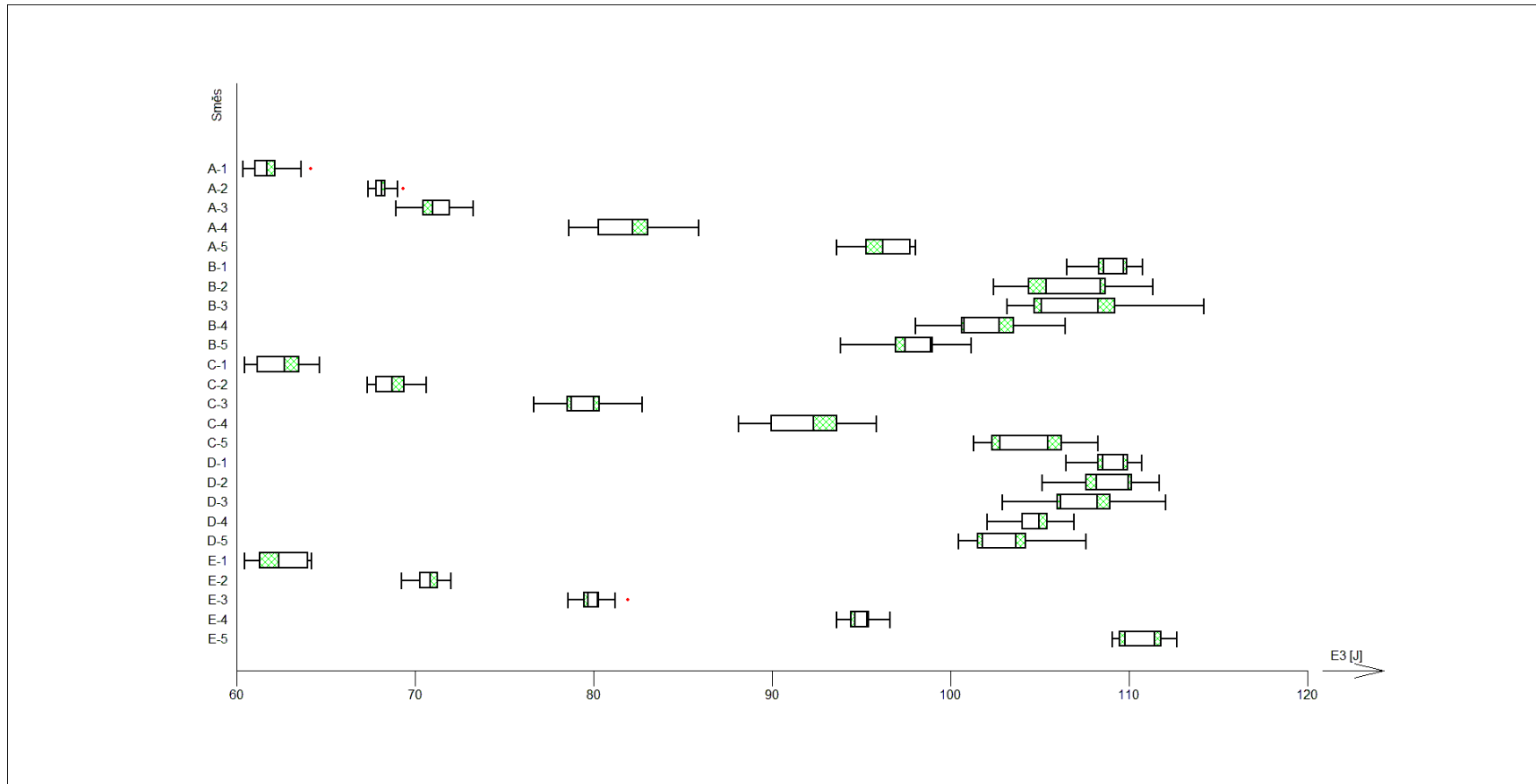
Graf 8: Porovnání hodnot parametru E_1 u jednotlivých lisovaných směsí



Graf 9: Porovnání hodnot parametru E_2 u jednotlivých lisovaných směsí



Graf 10: Porovnání hodnot parametru E_3 u jednotlivých lisovaných směsí



5.DISKUZE

5.1 Hodnocení parametrů a_1 , a_2 a a_3

Parametr a_1 popisuje změny objemu lisovaného materiálu ve fázi předlisování. Tato fáze je charakteristická rychlými změnami objemu, které jsou způsobené prvotním přeskupováním částic. V celém průběhu fáze dochází k mezičásticovému tření. Hodnoty parametru a_1 jsou velmi závislé na sypnosti lisovaného materiálu, resp. na objemu, který materiál zaujme po nasypání do matrice.

Největší vliv na hodnoty parametru a_1 , zobrazené v Tabulce 1, měla mikrokrytalická celulóza. U směsí obsahujících 80 % mikrokrytalické celulósy byly zjištěné hodnoty o více jak 50 % vyšší než u směsí, které obsahovaly 80 % laktósy. Hodnoty směsí obsahujících 80 % obou typů hydrogenfosforečnanů vápenatých byly vůči sobě přibližně stejné a v porovnání s 80 % směsí laktósy mírně vyšší. Na Grafu 1 je dobře patrné, že s rostoucí koncentrací obou typů hydrogenfosforečnanu přidávaných k mikrokrytalické celulóze v jednotlivých směsích se hodnoty parametru a_1 snižovaly. Naopak tomu bylo u směsí, kde se navyšováním přidávaného množství obou hydrogenfosforečnanů k laktóze hodnoty tohoto parametru zvyšovaly. Hodnoty parametru korelovaly s poměrem jednotlivých plniv. Nejvyšší hodnoty parametru a_1 , vyskytující se u směsí s vyšším obsahem mikrokrytalické celulósy, by mohly značit vyšší objem tabletoviny po nasypání do matrice. Částice mikrokrytalické celulósy mají nápadné povrchové nerovnosti. Také její sypná hustota je podle literatury nejnižší. Naopak nejnižší hodnoty zjištěné u směsí obsahujících 80 % laktósy mohou naznačovat lepší sypnost a také uspořádání část tabletoviny v matici po nasypání. Laktóza má z použitých látek nejvyšší sypnou hustotu a povrch jednotlivých částic je hladký.

Parametr a_2 popisuje změny objemu, které jsou způsobené elastickými deformacemi. Tabulka 1 ukazuje, že nejvyšší hodnoty byly naměřeny u směsí pouze s mikrokrytalickou celulosou. Při lisování mikrokrytalické celulósy dochází k elastickým a plastickým deformacím. Naopak u laktósy, kde většinou dochází během lisování k výrazné fragmentaci částic a minimální přítomnosti elastických a plastických deformací, byly zjištěné hodnoty nejnižší. Tento velký rozdíl mezi hodnotami je dobře patrný z Grafu 2. Směs obsahující pouze hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát měla vyšší hodnoty než směs s hydrogefosforečnanem vápenatým

anhydrátem. Stejně tak směsi s mikrokrytalickou celulosou a hydrogenfosforečnanem dihydrátem se vyznačovaly hodnotami vyššími než směsi mikrokrytalické celulosy s hydrogenfosforečnanem anhydrátem. To by mohlo naznačovat vyšší elasticitu směsí s hydrogenfosforečnanem dihydrátem. Mezi naměřenými hodnotami, zobrazenými v Tabulce 1, u směsí laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu D-2 až D-4 nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly, ale tyto hodnoty byly mírně vyšší než u směsi pouze s hydrogenfosforečnanem anhydrátem. Žádné statisticky významné rozdíly nebyly zjištěny ani u směsí B-2 až B-4 laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu. Tyto hodnoty však byly významně vyšší než u směsi obsahující pouze laktosu a statisticky významně nižší než pro směs pouze s hydrogenfosforečnanem vápenatým dihydrátem. Paradoxně nejnižší hodnoty byly zjištěny u směsi B-3 u níž byly se naměřené hodnoty výrazně nižší v porovnání se směsmi B-2 a B-4. Toto snížení je zřejmě způsobené chybou měření.

Parametr a_3 popisuje uměny objemu způsobené plastickými deformacemi. Tyto hodnoty jsou zobrazeny v Tabulce 1. K nejnižším změnám objemu docházelo při lisování směsí pouze s mikrokrytalickou celulosou. Směsi byly nejvíce stlačeny během elastické fáze lisovacího procesu. Ve třetí fázi s plastickými deformacemi docházelo už pouze k menším objemovým redukcím, které jsou však spojeny s výraznou tvorbou vazebných interakcí. K vazebným interakcím dochází z důvodu chybějící fragmentace částic. Hodnoty u směsí obsahujících pouze ostatní plniva byly výrazně vyšší. Vše zobrazuje Graf 3. Rozdíl je způsobený jiným typem chování látek během lisovacího procesu. Mikrokrytalická celuloza je popisována jako plastický materiál. Laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý jsou naopak líčeny jako materiály křehké s fragmentací během lisování. Tato fragmentace částic je spojena s objemovou redukcí, ale hlavně se zvýšenou spotřebou energie, která je popisována dále.²⁴ S narůstající koncentrací obou typů hydrogenfosforečnanů ve směsích s mikrokrytalickou celulosou se hodnoty parametru a_3 zvyšovaly. Naopak s přidáváním obou typů hydrogenfosforečnanů k laktóze se hodnoty snižovaly.

5.2 Hodnocení parametrů $1/t_1$, $1/t_2$ a $1/t_3$

Parametr $1/t_1$ popisuje rychlost, kterou probíhá objemová redukce první fáze lisování. Hodnoty parametru zobrazuje Tabulka 2. Nejvyšší hodnoty byly zjištěny u směsí, které obsahovaly pouze hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Nižší hodnoty byly u směsí tohoto hydrogenfosforečnanu s mikrokrytalickou celulosou a ještě nižší u směsí mikrokrytalické celulosy s hydrogenfosforečnanem vápenatým anhydriátem. Mezi hodnotami směsí laktosy a ostatních plniv byly zjištěny statisticky významné rozdíly, které neumožňují hodnocení parametru $1/t_1$. Velký rozsah hodnot je zobrazen v Grafu 4. To bylo pravděpodobně způsobeno nedostatečným čištěním a vysušením matrice i lisovacích trnů před lisováním nové tablety. Tyto zbytky materiálu zvyšují tření mezi horním lisovacím trnem, který se pohybuje, a maticí. To může vést k nesprávnému odečtu hodnot během lisování, tedy vyhodnocení zvýšeného tření jako kontakt horního trnu s lisovaným materiálem.

Z hodnot vyplývá, že se zvyšující koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu k mikrokrytalické celulose se hodnoty parametru zvyšovaly. Přidáním 20 % a 40 % hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydriátu k mikrokrytalické celulose (směsi B-2 a B-3) se hodnoty parametru $1/t_1$ snižovaly, s dalším přidavkem hydrogenfosforečnanu (směsi B-4 a B-5) se opět zvyšovaly.

Parametr $1/t_2$ popisuje rychlost objemové redukce, která je způsobená elastickými deformacemi. Hodnoty parametru jsou uvedeny v Tabulce 2. Stejně jako u předchozího parametru $1/t_1$ byly naměřeny statisticky významné rozdíly u směsí, které obsahovaly pouze laktosu (B-1, D-1 a E-5) a u směsí jen s hydrogenfosforečnanem vápenatým anhydriátem (C-5 a D-5). Rozsah hodnot je zobrazen v Grafu 5. Opět byly chyby nejspíše způsobeny nedostatečným čištěním a sušením matrice a lisovacích trnů před lisováním tablety. Vliv obou typů hydrogenfosforečnanů na hodnoty parametru ve směších s mikrokrytalickou celulosou byl podobný jako parametru $1/t_1$. Přidáním 20 % a 40 % hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydriátu k mikrokrytalické celulose (směsi B-2

a B-3) se hodnoty parametru $1/t_2$ snižovaly, s dalším přidavkem hydrogenfosforečnanu (směsi B-4 a B-5) se opět zvyšovaly.

Parametr $1/t_3$ popisuje rychlost poslední fázi objemové redukce způsobené plastickými deformacemi. Hodnoty jsou zobrazeny v Tabulce 2 a na Grafu 6. Podobně jako parametru $1/t_1$ a $1/t_2$ byly zjištěny statisticky významné rozdíly u některých směsí, u kterých by měly být naměřeny stejné hodnoty (A-5=B-5, C-5≠D-5, B-1=D-1≠E-5). Zřejmě došlo ke stejné chybě jako v předchozích případech. Přidáním 20 % a 40 % hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu k mikrokrystalické celulóze (směsi B-2 a B-3) se hodnoty parametru $1/t_3$ snižovaly, s dalším přidavkem hydrogenfosforečnanu (směsi B-4 a B-5) se opět zvyšovaly.

5.3 Hodnocení parametrů E , E_1 , E_2 a E_3

Parametr E charakterizuje celkové množství energie, které se spotřebuje během celého lisovacího procesu. Z Grafu 7 je vyplývá, že nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsí pouze s mikrokrytalickou celulosou a nejvyšší hodnoty u směsí pouze s laktosou. Směs, ve které byl obsažen pouze hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, měla hodnoty parametru E nižší oproti směsi pouze s hydrogenfosforečnanem vápenatým anhydriátem. Zvyšujícím poměrem hydrogenfosforečnanu vápenatého k mikrokrytalické celuloze se hodnoty parametru E zvyšovaly. Na druhou stranu přidáváním obou typů hydrogenfosforečnanů k laktose se spotřeba energie snižovala.

Hodnoty parametru E , zobrazené v Tabulce 3, u směsí s různým podílem jednotlivých plniv byly hodnoty vždy mezi hodnotami směsí, kde se naházelo pouze jedno z těchto plniv. Hodnoty, které byly naměřeny u směsí obsahujících vyšší podíl obou typů hydrogenfosforečnanů a laktosy, byly v porovnání se směsmi obsahujícími vyšší podíl mikrokrytalické celulosy vysoké. To by se dalo vysvětlit rozdílným typem chování jednotlivých plniv. Parametr E popisuje celkovou energii lisovacího procesu, která zahrnuje energii přeskupování částic, energii elastické a plastické deformace. Energie spotřebovaná v první a druhé fázi je mnohonásobně vyšší než spotřeba energie ve třetí fázi. U mikrokrytalické celulosy dochází ve třetí fázi lisovacího procesu k plastickým deformacím a tvorbě vazeb, které nejsou tak energeticky náročné. Naopak ostatní krytalická plniva v průběhu třetí fáze fragmentují, což se projeví nárůstem potřebné energie. Fragmentace je spojená s tvorbou nových mezipovrchů a vazebných interakcí. Jak vzrůstá lisovací tlak, dochází k opakované tvorbě a zániku vazebných interakcí. To je pak spojeno s vyšší spotřebou energie.

Parametr E_1 popisuje energii spotřebovanou během první fáze lisovacího procesu, tedy při přeskupování částic. Tato fáze je ovlivňována třením mezi částicemi a sypnou hustotou. Hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 3 a na Grafu 8. U směsí, které obsahovaly pouze mikrokrytalickou celulosu, vyplývají z výsledků velké rozdíly. O něco nižší hodnoty byly zjištěny u hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydriátu. Ještě menší hodnoty byly naměřeny u hydrogenfosforečnanu

vápenatého dihydrátu a nejnižší měla laktosa. Hodnoty parametru E_1 u směsí s různým poměrem použitých plniv byly vždy mezi hodnotami směs, které obsahovaly pouze jedno plnivo. S rostoucí koncentrací obou typů hydrogenfosforečnanů k mikrokystalické celulóze se hodnoty parametru E_1 snižovaly a naopak přidáním k laktóze se zvyšovaly. Nejvyšší hodnoty u směsí obsahující pouze mikrokystalickou celulosu jsou způsobeny povrchovými nerovnostmi, nepravidelným tvarem částic a nejnižší hodnotou sypné hustoty. Na druhou stranu nejnižší hodnoty u laktosy jsou zapříčiněny hladkostí povrchu krystalů laktózy. Laktosa má z použitých plniv nejvyšší hustotu. Hodnoty parametru E_1 zjištěné u směsí obsahujících pouze hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát jsou statisticky významně vyšší než hodnoty pro směsi obsahující pouze hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát.

Energie spotřebovanou při druhé fázi lisovacího procesu, kdy dochází k elastickým deformacím, popisuje parametr E_2 . Graf 9 ukazuje, že nejvyšší hodnoty byly opět zjištěny u směsí, které obsahovaly pouze mikrokystalickou celulosu. Nižší hodnoty se objevily u směsí pouze s laktosou a ještě nižší u hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu. Vůbec nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsí s hydrogenfosforečnanem vápenatým dihydrátem. Se zvyšující se koncentrací obou typů hydrogenfosforečnanů přidávaných k mikrokystalické celulóze se hodnoty parametru E_2 snižovaly.

Z hodnot, které jsou uvedené v Tabulce 3, vyplývá, že po přidání 20 % hydrogenfosforečnanů k laktose (směsi B-2 a D-2) se hodnoty tohoto parametru zvýšily. Ale další zvyšování koncentrace hydrogenfosforečnanů hodnoty parametru E_2 snižovalo. Hodnoty, které se zjistily u směsí pouze s laktosou (B-1, C-1 a E-5), byly nižší než u směsí obsahujících 20 a 40 % hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (D-2 a D-3). Hodnoty směsí s vyšší koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu (D-4 a D-5) přidávaného k laktose se statisticky nelišily od směsí obsahující pouze laktosu. Byly zjištěny velmi podobné hodnoty energie spotřebované během této fáze u směsí, které obsahovaly pouze jedno plnivo. A to i přesto, že směsi vykazovaly odlišné chování, hlavně při porovnání hodnot parametrů a_2 a $\frac{1}{t_2}$. Nejvyšší hodnoty u směsí obsahujících pouze mikrokystalickou celulosu se

dají objasnit vysokou elasticitou tohoto materiálu. Může to být ovlivňování přítomností vzduchu uvnitř částic mikrokystalické celulosy. Tento vzduch se během druhé fáze lisovacího procesu vytlačuje z částic. Ostatní materiály mají velmi malou elasticitu.

Parametr E_3 popisuje spotřebu energii ve třetí nejdůležitější fázi lisovacího procesu. Ve třetí fázi dochází k vlastní tvorbě tablety. Vliv materiálů na tento parametr zobrazuje Tabulka 3 a Graf 10. V tomto případě nejvyšší naměřené hodnoty patřily směsím obsahující pouze laktosu. O něco nižší hodnoty byly zjištěny u hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydátu a ještě nižší směsí, které obsahovaly pouze hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Nejnižší hodnoty spotřebované energie vykazovaly směsí obsahující pouze mikrokystalickou celulosu. Se zvyšující se koncentrací obou typů hydrogenfosforečnanů k mikrokystalické celuloze se hodnoty parametru E_3 zvyšovaly. Naopak přidáním obou typů hydrogenfosforečnanů k laktóze se spotřeba energie snižovala. Stejně jako v předchozích případech i zde byly hodnoty parametru směsí, které obsahovaly v různé poměry použitých plniv, vždy v rozmezí mezi hodnotami směsí obsahujících vyšší, nebo nižší poměr těchto plniv. Nejnižší hodnoty, které byly zjištěné u směsí pouze s mikrokystalickou celulosou v porovnání s ostatními směsmi pouze s jedním plnivem slabší vazebné interakce, jsou dány odlišným chováním při lisování. Mikrokystalická celulóza má vysokou plasticitu a tvoří pevnější vazby. Ostatní plniva během lisování fragmentují a opakovaně dochází k tvorbě nových vazeb.

6. ZÁVĚRY

Z celkových výsledků vyplynulo, že jednotlivá plniva mají na průběh lisovacího procesu různý vliv. To je dáno především odlišným chováním během lisování a tvorbou rozdílných typů vazebných interakcí.

Ani oba typy použitého hydrogenfosforečnanu vápenatého není možné libovolně zaměňovat.

Většina hodnocených parametrů byla nejvíce ovlivňována přítomností mikrokrystalické celulosy v lisované směsi. Například hodnoty parametru E_2 byly u směsí, které obsahovaly pouze mikrokrystalickou celulosu, přibližně třikrát vyšší než u směsí obsahující pouze samotná plniva.

U některých směsí bylo možné pozorovat velmi podobné chování jednotlivých látek ve směsích. Například mezi hodnotami parametru E_1 u směsí obsahující laktosu a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (směsi B-1 až B-5) nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly. Statisticky významné rozdíly nebyly zjištěny i u některých směsí s laktosou a hydrogenfosforečnanem vápenatým anhydriátem (směsi D-1, D-4 a D-5).

U většiny směsí se s rostoucím poměrem použitých plniv hodnoty parametrů buď zvyšovaly, nebo snižovaly. Ale například u několika směsí laktosy a obou typů hydrogenfosforečnanů vápenatých se hodnoty s rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanů snižovaly a poté zvyšovaly nebo naopak zvyšovaly a poté snižovaly.

7. POUŽITÁ LITERATURA

1. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. (Eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed, London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmacists Association, 2009, 888 s., ISBN (UK) 0 85369 792 3, ISBN (USA) 1 58212 135 2.
2. *Avicel* [online] [cit. 2015-3-25] Dostupné z: <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx>.
3. ONDREJČEK, P., ŘEHULA, M., SVAČINOVÁ, P., STONIŠ, J., RABIŠKOVÁ, M. Vliv nové kluzné látky Syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chem. Listy*, 2014, vol. 108, s. 687–693. ISSN 12137103.
4. *Český lékopis 2009 – Doplněk 2014*, Praha: Grada, 2014, 1000 s., ISBN 978-80-247-5193-1.
5. EL-BAGORY, I., BARAKAT, N., IBRAHIM, M. A., EL-ENAZI, F. Formulation and in vitro evaluation of theophylline matrix tablets prepared by direct compression: Effect of polymer blends. *Saudi. Pharm J*, 2012, vol. 20, s. 229–238. ISSN 1319164.
6. COMOGLU, T. An overview of compaction equations. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 2001, vol. 36, s. 123–133. ISSN 10153918.
7. ŘEHULA, M., RYSL, T. Characterization of microcrystalline celluloses by means of the parameters of a three-exponential compression equation. *Čes. slov. Farm.*, 2008, vol. 57, s. 165–169. ISSN 1210-7816.
8. DENNY, P. J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technol.*, 2002, vol. 127, s. 162–172. ISSN 00325910.
9. HECKEL, R. W. Density-pressure relationship in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME*, 1961, vol. 221, s. 671–675. ISSN 05435722.
10. PANELLII, R., FILHO, F. A. A study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technol.*, 2001, vol. 114, s. 255–261. ISSN 00325910.

11. HECKEL, R. W. A Normalized density-pressure curve for powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME*, 1962, vol. 224, s. 1073–1074. ISSN 05435722.
12. ILKKA, J., PARONEN, P. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *Int. J. Pharm.*, 1993, vol. 94, s. 181–187. ISSN 03785173.
13. KHOMANE, K. S., BANSAL, A. K. Differential compaction behaviour of roller compacted granules of clopidogrel bisulphate polymorphs. *Int. J. Pharm.*, 2004, vol. 472, s. 288–295. ISSN 03785173.
14. MAZEL, V., BUSIGNIES, B., DUCA, S., LECLERC, B., TCHORELOF, P. Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation. *Int. J. Pharm.*, 2011, vol. 410, s. 92–98. ISSN 03785173.
15. BUSIGNIES, V., MAZEL, V., DIARRA, H., TCHORELOFF, P. Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders. *Int. J. Pharm.*, 2012, vol. 436, s. 862–868. ISSN 03785173.
16. HUFFINE, C. L., BONILLA, Ch. F. Particle-size effects in the compression of powders. *A.I.Ch.E. Journal*, 1962, vol. 8, s. 490–493. ISSN 15475905.
17. COOPER, A. R., EATON, L. E. Compaction behavior of several ceramic powders. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1962, vol. 45, s. 97–101. ISSN 15512916.
18. MALLIC, S., PRADHAN, S. K., MOHAPATRA, R. Effects of microcrystalline cellulose based comilled powder on the compression and dissolution of ibuprofen. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2013, vol. 60, s. 148–155. ISSN 01418130.
19. RYSL, T., ŘEHULA, M., ADÁMEK, R., KLEMER, P. Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chem. Listy*, 2011, vol. 105, s. 634–639. ISSN 12137103.

20. ZHAO, J., BURT, H. M., MILLER, R. A. The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.*, 2006, vol. 317, s. 109–113. ISSN 03785173.
21. PATRA, Ch. N., SWAIN, S., MAHANTY, S., PANIGRAHI, K. P. Design and characterization of aceclofenac and paracetamol spherical crystals and their tableting properties. *Powder Technol.*, 2015, vol. 274, s. 446-454. ISSN 00325910.
22. SONNERGAARD, J. M. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2006, vol. 63, s. 270-277. ISSN 09396411.
23. SHAPIRO, I., Compaction of powders XII. Evaluation of published compaction equations for modeling purposes. *Adv. Powder Metal. Part. Mat.*, 1997, vol. 1, s. 22. ISSN 15467724.
24. ROBERTTS, R. J., ROWE, R. C. The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chemic Engineering Science*, 1987, vol. 42, s. 903. ISSN 00092509.